



HAL
open science

Synthèse de ligands du récepteur de l'Urotensine II et des récepteurs de la Mélatonine. Composés à noyau pyrido[2,3-d]pyrimidine ou imidazo[1,2-a]pyridine

Amaury Griffon Du Bellay

► **To cite this version:**

Amaury Griffon Du Bellay. Synthèse de ligands du récepteur de l'Urotensine II et des récepteurs de la Mélatonine. Composés à noyau pyrido[2,3-d]pyrimidine ou imidazo[1,2-a]pyridine. Autre. Université d'Orléans, 2008. Français. NNT : . tel-00418219

HAL Id: tel-00418219

<https://theses.hal.science/tel-00418219>

Submitted on 17 Sep 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ECOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIE
Institut de chimie organique et analytique (ICOA)

THESE présentée par
Amaury GRIFFON DU BELLAY

Soutenue le 05 décembre 2008

Pour obtenir le grade de : Docteur de l'Université d'Orléans
Discipline : Chimie et physicochimie des composés d'intérêt
biologique

**Synthèse de ligands du récepteur de l'Urotensine II et des
récepteurs de la Mélatonine. Composés à noyau
pyrido[2,3-*d*]pyrimidine ou imidazo[1,2-*a*]pyridine.**

THESE DIRIGEE PAR

Monsieur Gérald GUILLAUMET
Madame Sabine BERTEINA-RABOIN

Professeur, Université d'Orléans
Maître de conférences, Université d'Orléans

RAPPORTEURS

Monsieur Thierry BESSON
Monsieur Saïd YOUS

Professeur, Université de Rouen
Maître de conférences, Université de Lille 2

MEMBRES DU JURY

Monsieur Thierry BESSON
Monsieur Saïd YOUS
Monsieur Sylvain RAULT
Monsieur Daniel-Henri CAIGNARD
Monsieur Gérald GUILLAUMET
Madame Sabine BERTEINA-RABOIN

Professeur, Université de Rouen
Maître de conférences, Université de Lille 2
Professeur, Université de Caen
Directeur de Recherche, Laboratoires Servier
Professeur, Université d'Orléans
Maître de conférences, Université d'Orléans

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), à l'Université d'Orléans, sous la direction du Professeurs Gérard Guillaumet et du Docteur Sabine Berteina-Raboin.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au Professeur Gérard Guillaumet pour m'avoir accueillie dans son laboratoire, pour m'avoir fait confiance en me proposant ce travail et pour les conseils qu'il m'a prodigués au cours de ces années. Qu'il trouve ici l'expression de mon plus grand respect.

Mes vifs remerciements s'adressent à Sabine Berteina-Raboin, qui m'a accompagné tout au long de ces années et dont les conseils m'ont permis d'avancer et de mener à bien ce travail.

Toute ma gratitude au Professeur Thierry Besson et à Saïd Yous pour avoir aimablement accepté de juger ce travail et honorer de leur présence le jury de ma thèse.

Je tiens à remercier aussi le Professeur Sylvain Rault qui me fait l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury de thèse.

Je remercie également Monsieur Caignard, Chef de Projet Chimie des laboratoires Servier, pour avoir permis le financement de cette thèse et pour sa collaboration tout au long de son déroulement.

Je ne saurais enfin oublier toutes les personnes de l'ICOA qui m'ont permis d'effectuer ce travail dans une ambiance sympathique, mais aussi pour leurs conseils et leur soutien. Je tiens à citer notamment Saïd El Kazzouli, Aurélie Berthault, Catherine Gomez, Guido Lavecchia, Antoine Labbe, Nicolas Leconte, Jamal Koubachi, Oana-Irina Patriciu, Christelle Pillard, Aurélie Bourderieux, Youssef Hajbi, Virgine Liautard, Jean-Marie Robert, Marie-Madeleine Le Floch, Philippe Compain et Frank Suzenet.

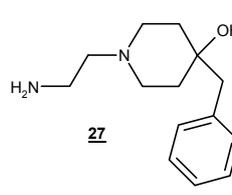
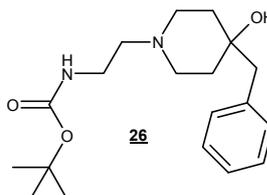
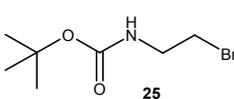
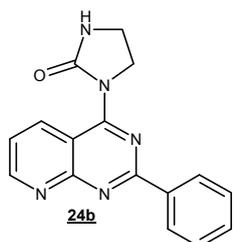
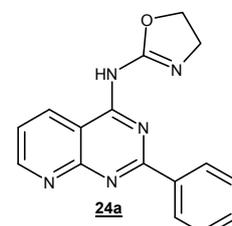
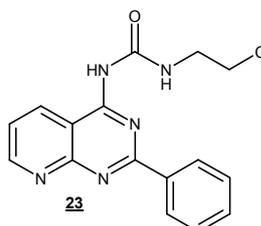
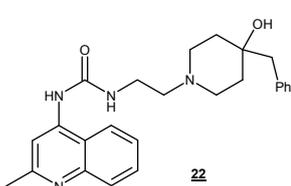
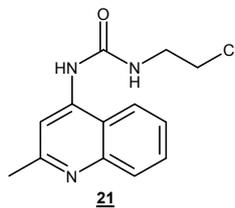
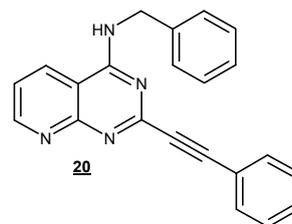
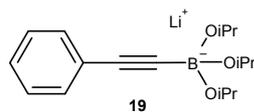
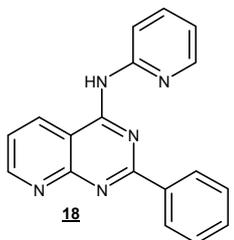
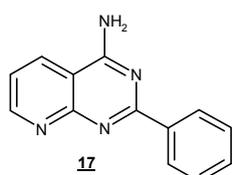
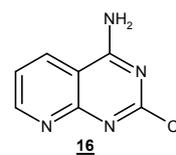
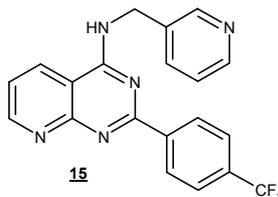
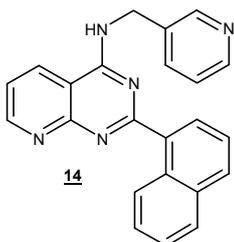
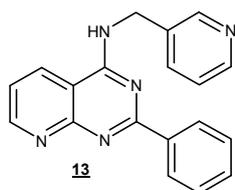
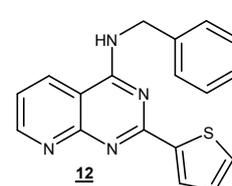
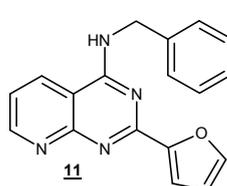
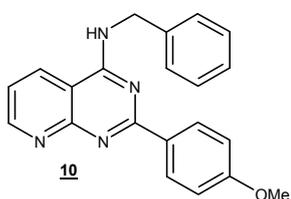
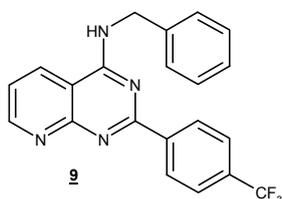
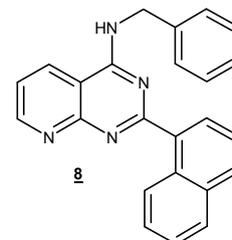
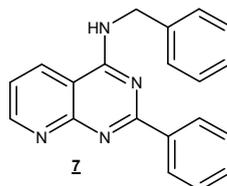
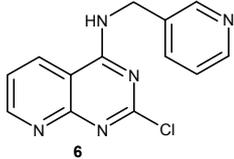
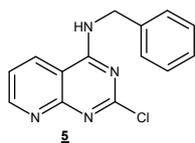
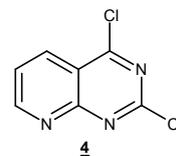
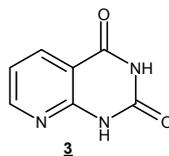
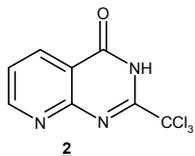
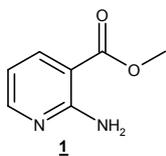
Toute mon affection à ma famille et mes beaux parents qui ont su m'encourager et me conseiller. Enfin je ne saurai oublier ma chère femme Kinga, qui a su faire preuve de compréhension et de patience pendant toute la durée de ma thèse. Je lui dédie ce travail.

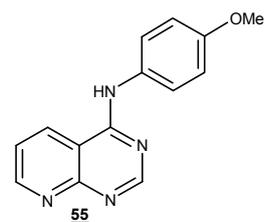
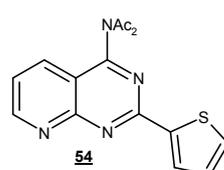
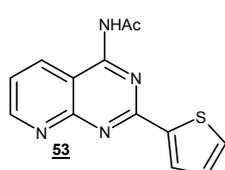
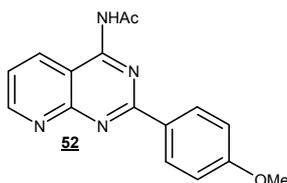
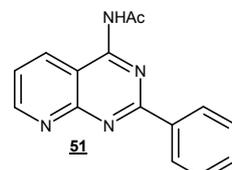
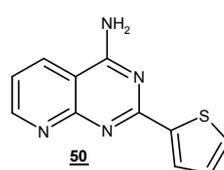
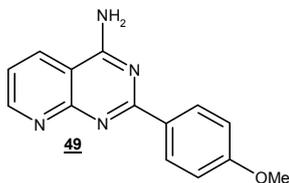
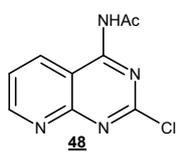
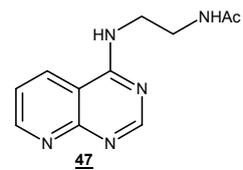
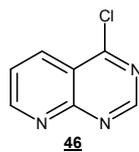
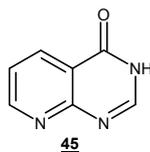
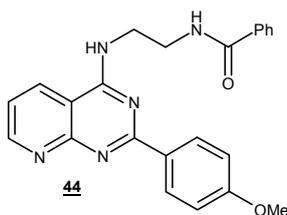
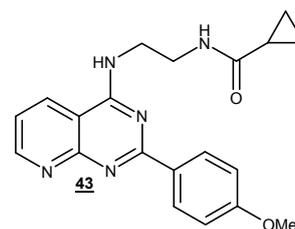
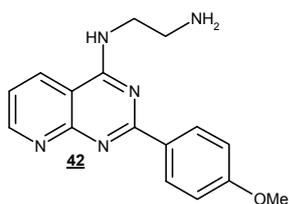
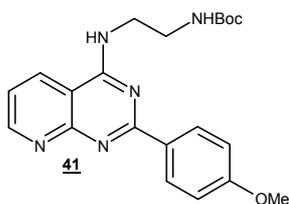
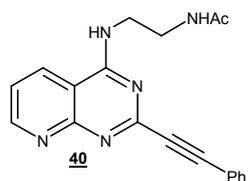
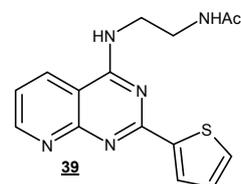
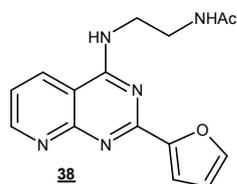
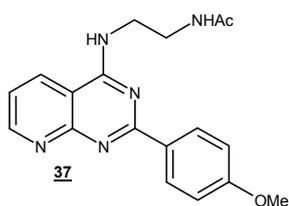
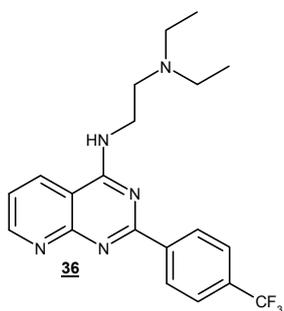
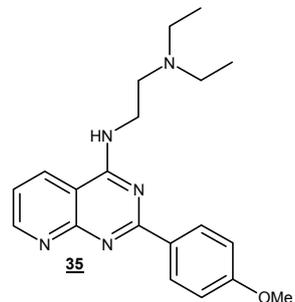
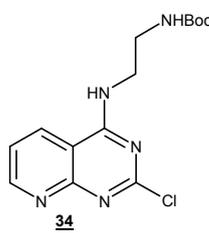
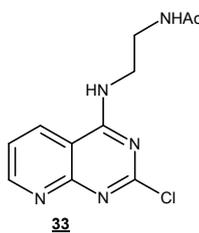
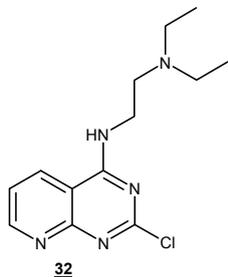
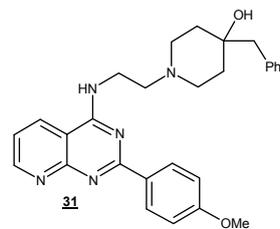
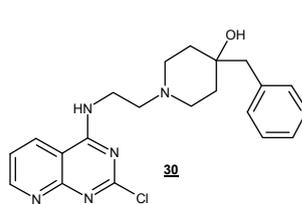
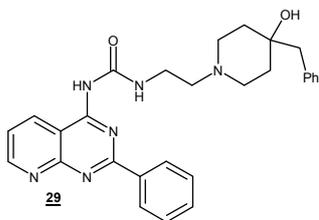
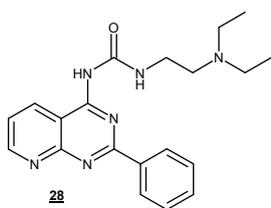
Table des Matières

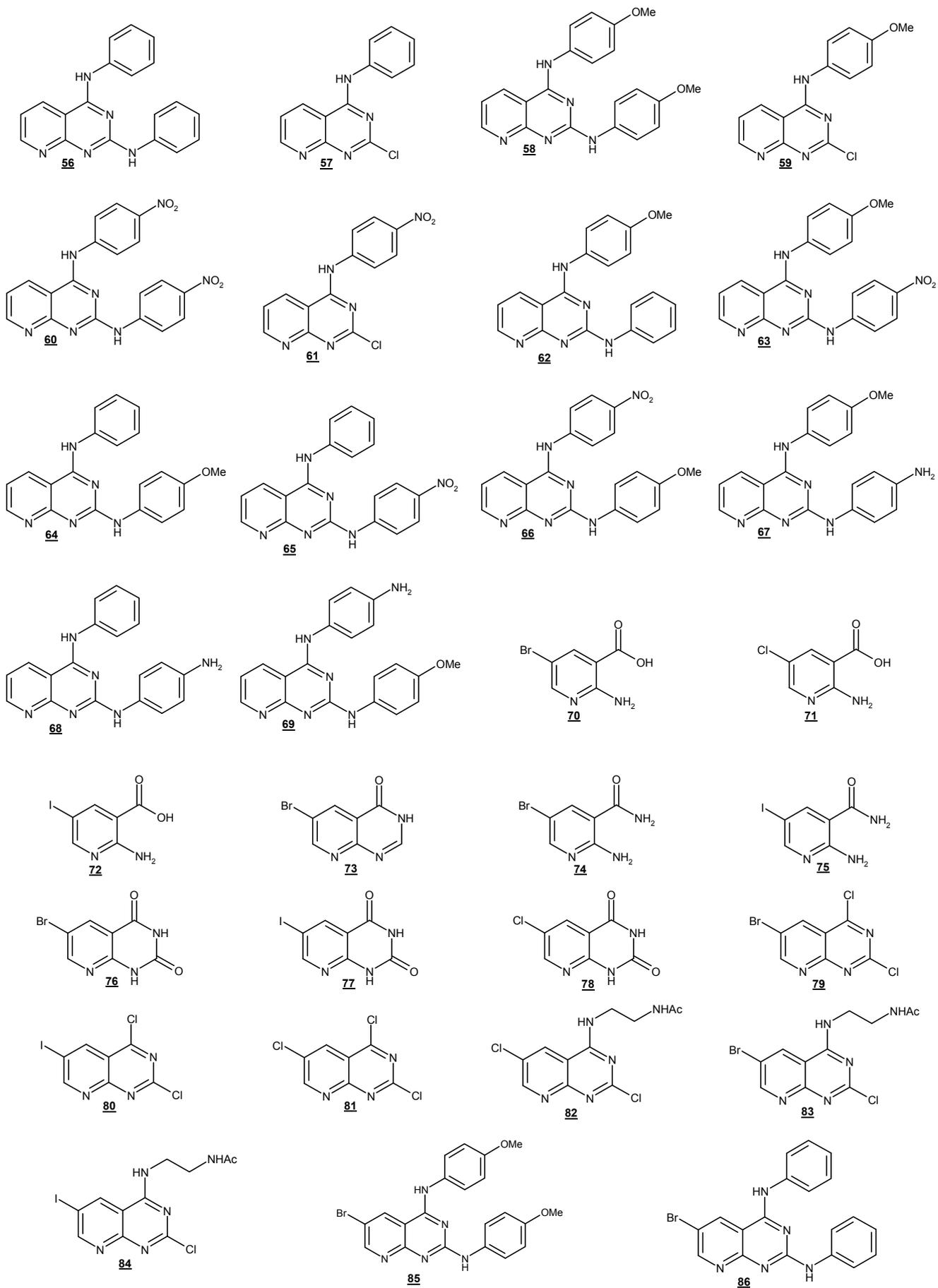
Premier chapitre Introduction sur L'urotensine II	14
I Présentation du système Urotensinergique	15
I.1 L'urotensine II	15
I.2 Récepteur de l'urotensine UT	17
I.3 Un homologue naturel de l'UII, l'URP	18
I.4 Distribution du récepteur UT et de l'ARNm des prépro-peptides	18
II Activité biologique de l'UII	18
II.1 Transduction du signal	18
II.2 Les effets vasoconstricteurs et vasodilatateurs de l'UII	19
II.3 Physiologie	19
II.4 Physiopathologie de l'UII	20
II.5 Le potentiel thérapeutique	21
III Etude relation structure-activité (RSA) de l'UII	21
III.1 Etude des acides aminés <i>N</i> -terminaux et <i>C</i> -terminaux de l'hUII	21
III.2 Etude des acides aminés cycliques de l'hUII	22
IV Docking et interactions ligand-récepteur	22
V Agonistes et antagonistes peptidiques	23
VI Agonistes et Antagonistes Non Peptidiques	24
VII Résumé	25
Deuxième chapitre Recherche d'antagonistes du récepteur de l'Urotensine II : synthèse de dérivés à structure pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidinique	26
I Objectifs	27
II Propriétés biologiques des pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidines	28
III Méthode de cyclisation à partir du 2-aminonicotinate d'éthyle	29
IV Deuxième méthode de synthèse	31
IV.1 Synthèse de l'intermédiaire clé	31
IV.2 Pharmacomodulation en position 4 et 2	31
V Synthèse du Palosuran et recherche d'analogues	36
VI Conclusions	41
Troisième chapitre Introduction sur la Mélatonine	42
I Présentation de la mélatonine	43
I.1 Découverte et structure	43
I.2 Lieu de synthèse de la MLT et sa régulation	43
I.3 Métabolisme de la MLT	44
I.4 Interactions médicamenteuses	46
II Les récepteurs mélatoninergiques	46
II.1 Découverte des récepteurs et nomenclature	46
II.2 Les récepteurs MT et leur structure	46
II.3 Localisations des MT	48
II.4 Régulation des récepteurs et l'horloge biologique	49
II.5 Transduction du signal	49
III Activité biologique	50
III.1 Propriété chronobiotique	50
III.2 Propriété sur la régulation saisonnière et humorale	51
III.3 Propriété hypnotique	52
III.4 Troubles du comportement et dépression	52
III.5 Propriétés sur la rétine	52
III.6 Propriétés oncostatique et antioxydant	53
III.7 Autres propriétés de la MLT	53

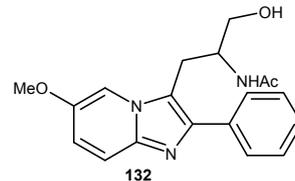
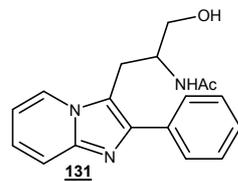
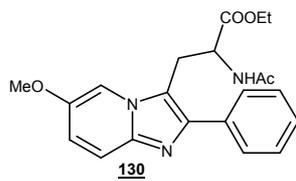
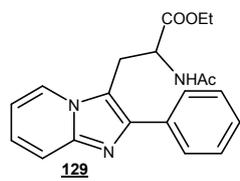
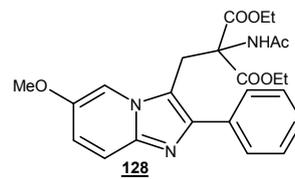
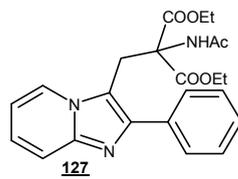
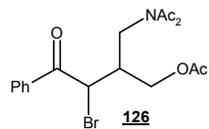
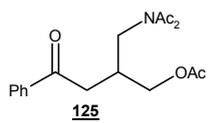
III.8	Intérêt thérapeutique.....	54
IV	Relation structure-activité	55
IV.1	Données cinétiques.....	55
IV.2	Les pharmacophores de la MLT.....	55
IV.3	Substitutions sur le noyau aromatique	56
IV.4	Déplacement de la chaîne latérale.....	56
IV.5	Restriction conformationnelle de la chaîne latérale.....	56
IV.6	Remplacement du noyau aromatique.....	57
V	Recherche de ligands des récepteurs MT.....	57
V.1	Les ligands sélectifs de MT ₁	58
V.2	Ligands sélectifs MT ₂	59
V.3	Ligand MT ₃	61
V.4	L'Agomélatine	62
VI	Résumé.....	63
Quatrième chapitre Recherche de ligands des récepteurs de la mélatonine : synthèse de dérivés à structure pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidinique		64
I	Objectifs	65
II	Composés substitués en 4 par un groupement éthylènediamine	65
III	Composés substitués en 4 par un groupement acétamide	68
IV	Substitution en position 2 et 4 par des amines aromatiques.....	70
V	Obtention de dérivés pyridopyrimidine halogénés en position 6.....	73
VI	Méthoxylation en position 6.....	77
VII	Réactivité des composés trihalogénés	78
VII.1	Sn _{Ar} en position 2 et 4	78
VII.2	Couplages de Suzuki.....	79
VII.3	Couplages de Heck.....	80
VII.4	Couplages de Sonogashira	81
VIII	Substitution de la position 4 par une chaîne carbonée	82
IX	Résultats biologiques sur les récepteurs MT ₁ , MT ₂ et 5HT _{2c}	84
IX.1	Evaluation de l'affinité.....	84
IX.2	Produits du projet Urotensine.....	86
IX.3	Produits du projet Mélatonine	88
Cinquième chapitre Recherche de ligands des récepteurs de la mélatonine : synthèse de dérivés à structure imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridinique		91
I	Objectif.....	92
II	Intérêts biologiques des d'imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridines.....	93
III	Synthèse des imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridines substituées en 3 par une chaîne <i>N</i> -(3-hydroxy-prop-2-yl)-acétamide	94
III.1	Rappels sur la synthèse d'imidazopyridines	94
III.2	Synthèse des d'imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridines de départ	94
III.3	Fonctionnalisation en position 3	95
III.4	Méthode E : Cyclisation sur des dérivés de l'acétophénone.....	105
IV	Synthèse d'imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridines substituées en 3 par une chaîne 2-hydroxyméthyl-éthylacétamide.....	108
V	Résultats biologiques sur les récepteurs MT ₁ , MT ₂ et 5HT _{2c}	111
Sixième chapitre Partie expérimentale.....		115

Résumé des structures synthétisées









Liste des abréviations

Abréviation	Signification
2-[¹²⁵ I]-MLT	2-[¹²⁵ I]-iodomélatonine
4-P-ADOT	<i>N</i> -(4-phényl-1,2,3,4-tétrahydronaphthalèn-2-yl)acétamide
4-P-CADOT	<i>N</i> -(4-phényl-1,2,3,4-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-chloroacétamide
4-P-PDOT	<i>N</i> -(4-phényl-1,2,3,4-tétrahydronaphthalèn-2-yl)propanamide
5-HEAT	5-(2-hydroxyéthoxy)- <i>N</i> -acétyltryptamine
5-HT	Sérotonine
AA-NAT	Arylalkylamine <i>N</i> -acétyltransférase
AFMK	<i>N</i> 1-acétyl- <i>N</i> 2-formyl-5-méthoxy-kynuréine
AMK	<i>N</i> 1-acétyl-5-méthoxy-kynuréine
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMMTC	(-)- <i>N</i> -acétyl-4-aminométhyl-6-méthoxy-9-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazole
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
APTS	Acide paratoluène sulfonique
BDZ	Benzodiazépine
Binap	(±)-2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
BMNEP	<i>N</i> -bromoacétyl-2-iodo-5-méthoxytryptamine
Boc	tert-Butyloxycarbonyl
c3OHM	3-hydroxymélatonine cyclique
CDI	Carbonyldiimidazole
CHK1	Protéine checkpoint 1
CHO (-K1)	Cellules d'ovaire de hamster (de type K1)
CMV	Cytomégalovirus
CoMFA	Analyse comparative des champs moléculaires
CT	Temps circadien
CYP	Cytochrome P ₄₅₀
Da	Dalton
DA	Dopamine
DHF	Acide dihydrofolique
DHFR	Dihydrofolate réductase
DIEA	Diisopropyléthylamine
DMC	2-chloro-1,3-diméthylimidazolium
DME	Diméthyléthylèneglycol
DMF	Diméthylformamide
DMHMIO	2,3-diméthoxy-8-hydroxy-5-méthyl-indeno[1,2- <i>b</i>]indol-10-one
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPF	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
<i>D</i> Trp	Tryptophane de série <i>D</i>
EDHF	Facteur hyperpolarisant libéré par l'endothélium
EL	Boucle extracellulaire
EPP	Effet de premier passage hépatique
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
GnRH	Gonadolibérine (Gonadotropic realising hormon)
HEK	Cellules embryonnaires de rein humain
HIOMT	Hydroxyindol-O-méthyltransférase
HIV	Virus de l'immunodéficience humaine
HSV-1	Herpes simplex virus-1
IC ₅₀	Concentration en inhibiteur nécessaire pour obtenir 50% de l'effet
IDO	Indolamine-2,3-dioxygénase
IL	Boucle intracellulaire

IMAO	Inhibiteur de monoamines oxydases
IMPY	2-(4'-Diméthylaminophényl)-6-iodoimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine
IPP	Inhibiteurs de la pompe à proton
LCR	Liquide céphalorachidien
LDA	Diisopropylamide de lithium
LiHMDS	Lithium hexaméthylsilazide
MCA-NAT	5-méthoxycarbonylamino-N-acétyltryptamine
MLT	Mélatonine
MPO	Myéloperoxydase
MT ₁	Récepteur mélatoninergique de type 1
MT ₂	Récepteur mélatoninergique de type 2
MT ₃	Récepteur mélatoninergique de type 3
MTX	Méthotrexate
NA	Noradrénaline
NADH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NO	Monoxyde d'azote
NPV	Noyau paraventriculaire
NSC	Noyau suprachiasmatique
Orn	Ornithine
P(oTol) ₃	Tri <i>o</i> -tolylphosphine
pb	Paire de bases
PCR	Réaction de polymérisation de l'ADN (<i>Polymerase chain reaction</i>)
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium
PdCl ₂ (dppf) ₂	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène-palladium (II) dichloride
Pen	Pénicillamine
PKA	Protéine kinase A
PKC	Protéine kinase C
PT	Pars tubérialis
PTX	Piritrexime
PTTX	Toxine Pertussine
QR (1 ou 2)	Quinone réductase (de type 1 ou 2)
RCPG	Récepteur couplé aux protéines G
RH	Voie rétinohypothalamique
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ROS	Espèces oxygénées réactives
RSA	Relation structure activité
SENR	Sensory Epithelial Neuropeptide-like Receptor
SNC	Système nerveux central
SST	Somatostatine
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TM	Domaine transmembranaire
UII	Urotensine II
URP	Peptide mimant l'Urotensine (<i>Urotensin related peptide</i>)
UT	Récepteur de l'Urotensine
VZV	Virus du zona et de la varicelle
Xantphos	9,9-Diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène

Premier chapitre
Introduction sur L'urotensine II

L'UII présente de grandes similitudes de structure avec la somatostatine (SST), c'est pourquoi elle fut classée dans la famille des « somatostatin-like peptides ». A noter que des homologues de l'UII sont présentes chez toutes les espèces étudiées.

Espèces	Séquence	Taille	Référence
Porc-A	Gly-Pro-Trh-Ser-Glu-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val	12	[5]
Porc-B	Gly-Pro-Pro-Ser-Glu-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val	12	[5]
Souris	Gln-His-Lys-Gln-His-Gly-Ala-Ala-Pro-Glu-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Ile	17	[6]
Rat	Gln-His-Gly-Thr-Ala-Pro-Glu-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Ile	14	[6]
Singe	Glu-Thr-Pro-Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val	11	[7]
Humain (hUII)			[6]

Tableau 1 : Séquence de l'UII chez des mammifères

Souris	Ala-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val	8	[8, 9]
Rat			
Humain			

Tableau 2 : Séquence de l'URP chez des mammifères

De manière générale, l'UII est constituée de 12 acides aminés, avec une partie *N*-terminale, très variable d'une espèce à l'autre, et une partie *C*-terminale comprenant un hexapeptide cyclique. Ce dernier est identique chez toutes les espèces étudiées [2, 3, 5-7, 10]. La longueur du peptide peut varier, surtout chez les mammifères (Tableau 1). Ainsi chez l'homme et le singe il comprend 11 acides aminés alors que chez le rat et la souris il en comprend respectivement 14 et 17. L'acide aminé précédant le cycle comporte systématiquement une fonction acide (Asp ou Glu) tandis que le dernier acide aminé est toujours neutre (Val, parfois Ile).

Le fait que l'UII se retrouve constamment dans des espèces aussi variées, suggère que son activité est capitale. Par ailleurs la conservation stricte de la séquence hexapeptidique à travers toutes ces espèces implique qu'elle constitue la partie active du peptide. Cette idée est renforcée par la découverte, dans la moelle épinière du rat, de la souris et de l'homme, d'un octapeptide, comportant la partie cyclique de l'UII, et présente une activité proche [8]. Or, ce peptide nommé URP (urotensine related peptide) possède une voie de synthèse propre et n'est pas issu de la dégradation de l'UII.

I.1.2 La prépro-urotensine II

L'urotensine II provient de la maturation d'un précurseur nommé prépro-urotensine II (prépro-UII). Ce propeptide a été isolé chez de nombreuses espèces animales.

Chez l'homme, notamment, la biologie moléculaire couplée aux outils informatiques a permis la description de la prépro-UII (Figure 3) [2, 11]. Deux propeptides ont été identifiés : prépro-UII_A et prépro-UII_B, longs de respectivement 139 et 124 acides aminés, lesquels libèrent le même peptide mature.

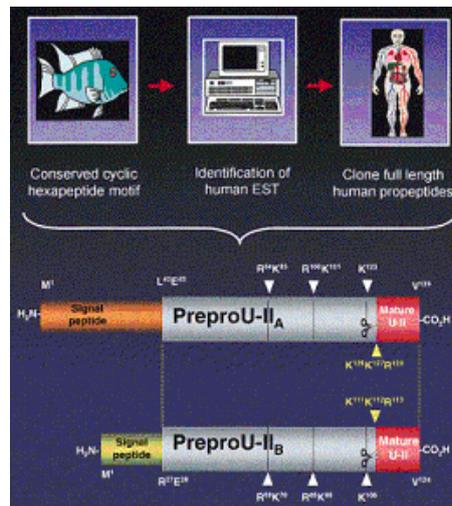


Figure 3 : Identification du précurseur de l'urotensine II chez l'homme [2]

I.2 Récepteur de l'urotensine UT

En 1995 Tal et son équipe [12] isolèrent chez le rat et le bœuf un nouveau type de récepteur couplé aux protéines G (RCPG), qui, chez le bœuf, est localisé dans les tissus cardiaques, musculaires, nerveux et sensitifs d'où nom de Sensory Epithelial Neuropeptide-like Receptor ou SENR. La même année, le gène du récepteur GPR14 fut décrit chez le rat [13]. Ce gène, composé de 1158 paires de bases (pb), code pour un récepteur de 386 acides aminés identique à celui précédemment décrit par Tal.

En 1999, quatre équipes démontrèrent l'action sélective de l'UII sur ce récepteur [5, 11, 14] [15]. Un homologue humain du récepteur GPR14 puis son ligand furent découverts de manière univoque, notamment par Ames [11] selon une approche appelée « reverse pharmacology » mise au point par Stadel [16]. Sa spécificité fut confirmée par son incapacité à induire une réponse chez des cellules exprimant d'autres récepteurs que le GPR14.

Chez le rat, le récepteur UT (Figure 4) est composé de 386 acides aminés [12]. Comme tout RCPG, il présente 7 régions hydrophobes transmembranaires (TM), trois boucles extracellulaires (EL) et trois boucles intracellulaires (IL).

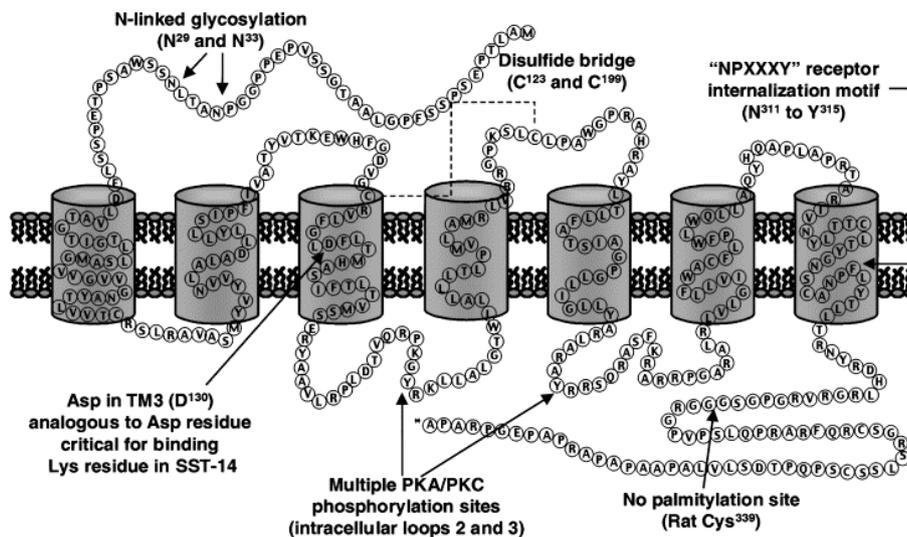


Figure 4 : Représentation du récepteur GPR14 du rat [2]

Tout comme les récepteurs de la SST et les récepteurs opioïdes, le récepteur UT se caractérise par la possibilité de former un pont disulfure ainsi que des sites de phosphorylation, un signal d'internalisation du récepteur et surtout un Asp130 sur le domaine TM3, asparagine qui sur les récepteurs de la SST, permet de fixer le ligand.

I.3 Un homologue naturel de l'UII, l'URP

L'UII n'est pas le seul ligand naturel du récepteur UT. Récemment, Sugo ^[8] a mis en évidence dans le cerveau du rat la présence d'un octapeptide cyclique presque identique à la fraction cyclique de l'UII. Ce nouveau peptide fut nommé URP (urotensin related peptide).

URP : Ala-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val

hUII : Glu-Thr-Pro-Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val

rUII : Gln-His-Gly-Thr-Ala-Pro-Glu-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Ile

Les études *in vivo* montrent que l'URP possède une activité biologique proche de l'rUII. Ces résultats concordent avec ceux obtenus sur les cellules CHO exprimant les récepteurs hUT et rUT ^[8].

De la même manière que pour l'hUII, un précurseur de l'URP, la prépro-URP fut détectée puis clonée chez le rat, l'homme et la souris. Chez ces espèces, l'URP se situe en partie C-terminale du prépro-peptide. Mais alors que la séquence du peptide mature est strictement identique, la séquence du prépro-peptide diffère fortement.

Il apparaît clairement que l'UII et l'URP ne descendent pas d'un ancêtre commun : il n'existe que 19% d'homologie entre les prépro-peptides de l'UII et de l'URP. De plus, chez l'homme, la prépro-UII est codée par le gène 1p36, alors que la prépro-URP provient de l'expression du gène 3q29.

I.4 Distribution du récepteur UT et de l'ARNm des prépro-peptides

La localisation du récepteur UT varie selon les espèces. Néanmoins sa présence récurrente au niveau du cœur, du rein, des vaisseaux et du pancréas suggère qu'il pourrait constituer une cible potentielle des maladies cardiovasculaires et métaboliques. De même, sa présence systématique dans le SNC et, plus particulièrement, dans la moelle épinière implique que l'UII a un effet central ^[6, 7, 11, 17].

L'expression de l'ARNm de la prépro-UII et de la prépro-URP a été étudiée chez différentes espèces ^[6, 7, 10, 17]. Chez l'homme, l'UII est produite principalement dans le SNC mais aussi dans différents organes comme la rate, le rein et l'intestin alors que l'URP se retrouve majoritairement dans les ovaires et les testicules. Chez le rat, l'rUII se retrouve dans la moelle épinière et les testicules, tandis que l'URP est présent majoritairement dans le thymus et la rate ^[8].

II Activité biologique de l'UII

II.1 Transduction du signal

L'effet vasoconstricteur de l'UII observé sur les préparations de vaisseaux humains ou animaux est dû à l'activation du récepteur UT lequel est couplé à une protéine G et plus précisément au sous-type $G\alpha_q$ ^[18, 19]. Une fois activée, cette dernière déclenche une série de

réactions enzymatiques aboutissant à la contraction des vaisseaux. Par ailleurs, différentes équipes ont rapporté que l'UUI provoquait une augmentation du calcium intracellulaire dans l'aorte thoracique du rat ^[20-22] laquelle serait due à l'entrée du calcium extracellulaire et à la mobilisation du calcium présent dans le réticulum sarcoplasmique ^[21, 23]. L'UUI provoque aussi une sensibilisation des fibres musculaires au calcium ce qui renforce la contraction ^[19, 21].

L'UUI provoque la libération par l'endothélium de facteur hyperpolarisant (EDHF) et / ou de monoxyde d'azote (NO) aussi bien dans l'aorte du rat que dans les artères humaines ^[20, 24-29] ce qui a pour effet de provoquer une dilatation de ces vaisseaux.

II.2 Les effets vasoconstricteurs et vasodilatateurs de l'UUI

Chez le rat, l'activité de l'UUI est variable d'un tissu à l'autre : c'est un puissant vasoconstricteur dans l'aorte thoracique alors qu'il est pratiquement sans activité dans les artères fémorales ^[30]. Dans les coronaires, par contre, l'UUI provoque une vasodilatation dépendante de l'endothélium alors que dans le rein, l'UUI provoque une augmentation du flux sanguin dépendant du NO ^[31].

In vitro l'UUI est, parmi les vasoconstricteurs connus, celui qui agit aux plus faibles concentrations dans les vaisseaux humains. *In vivo*, cependant, la réponse à l'activation du récepteur est faible ^[17]. De plus l'activité de l'UUI varie selon l'espèce, l'organe ou l'individu ^[17, 32], il est donc difficile de déterminer son action.

Cette diversité de réponse ne peut être uniquement expliqué par l'action vasodilatateur de l'endothélium ^[25, 32]. Douglas ^[32, 33] a suggéré l'hypothèse d'une faible réserve de récepteur ('spare receptor reserve') : l'expression du récepteur dans les différents organes est très faible alors que la concentration d'UUI circulante est suffisante pour en occuper un grand nombre. Enfin, l'UUI se fixe durablement aux récepteurs, ce qui provoque une désensibilisation de ces derniers.

L'activité de l'UUI est donc liée à l'expression du récepteur. En effet, une légère surexpression de ce dernier provoque une augmentation de l'activité du peptide. L'effet chronique de l'UUI *in vivo* semble lié au renouvellement du récepteur et à sa régulation dans les conditions physiologiques et physiopathologiques.

II.3 Physiologie

In vivo, l'administration d'UUI a un effet variable selon les espèces mais l'effet sur la pression artérielle et la contractilité cardiaque apparaît clairement chez certaines d'entre elles (Figure 5). Chez l'homme sain, l'effet de l'UUI est très faible ; néanmoins certaines pathologies ont pour conséquence d'augmenter l'expression du récepteur UT ce qui potentialiserait l'effet de l'UUI.

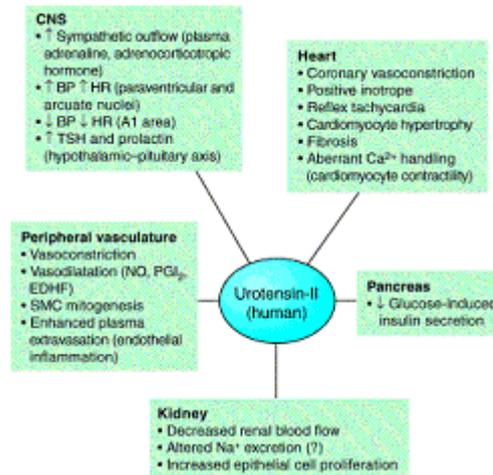


Figure 5 : Récapitulatif de l'action de l'UII in vivo chez le mammifère [34].

A1, aire A1 de la medulla, BP, pression sanguine, EDHF, facteur hyperpolarisant dérivés de l'endothélium, HR, fréquence cardiaque, PGI₂, prostacycline, SMC, cellules musculaires lisses, TSH, hormone stimulante thyroïdienne-.

II.4 Physiopathologie de l'UII

L'hypertension essentielle : L'injection intraveineuse de l'UII provoque des effets différents selon l'espèce. Chez le rat il est observé une hypotension [35], chez le singe, une hypertension [11], chez l'homme la réponse est faible et variable. Par contre la préexistence d'une maladie cardiovasculaire peut provoquer non seulement une altération de l'endothélium vasculaire mais surtout une sur-expression des récepteurs dans les muscles lisses ce qui potentialise l'effet vasoconstricteur de l'UII et favorise ainsi l'apparition d'une hypertension secondaire.

L'insuffisance rénale : La concentration plasmatique de l'UII est fortement augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique [36, 37] notamment si elle est associée à un diabète de type 2 [28, 38]. De même, lors d'une néphropathie diabétique les taux de récepteur UT augmentent très fortement dans les cellules rénales [39]. L'UII a donc un rôle important dans la physiopathologie du système rénal humain. Le Palosuran, un antagoniste des récepteurs UT développé par Actélium pour le traitement de la néphropathie du diabétique (voir paragraphe VI), a permis d'étudier plus précisément chez le rat le rôle néfaste de l'UII dans le développement de l'insuffisance rénale ischémique avec entre autre la formation des lésions tubulaires [40, 41].

L'athérosclérose et les maladies ischémiques : Il apparaît que l'UII a un rôle majeur dans le développement de l'athérosclérose. D'une part la perte de l'endothélium potentialise l'effet vasoconstricteur de l'UII, surtout au niveau des artères coronaires [17, 42]. D'autre part l'UII semble impliquée dans le processus d'inflammation de la membrane [11, 43] et donc favorise à terme la formation de thrombus et l'apparition de maladies ischémiques.

L'insuffisance cardiaque : D'après Richards [44] le taux plasmatique de l'UII est très variable chez les insuffisants cardiaques : soit normal [45, 46] soit élevé [47-51]. A noter aussi que l'insuffisance cardiaque s'accompagne d'une altération de l'endothélium dans les vaisseaux cutanés ce qui potentialise l'effet vasoconstricteur de l'UII [50]. Ainsi chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque, une faible augmentation de l'UII plasmatique pourrait provoquer la vasoconstriction de certains vaisseaux. L'insuffisance cardiaque est une perte de l'efficacité de l'éjection or la fonction du cœur est maintenue à court terme grâce à l'action de l'UII. Ce dernier augmente la contractilité cardiaque et le tonus vasculaire périphérique [42, 50]

mais provoque aussi une croissance des cellules cardiaques. A long terme la compensation devient délétère car elle s'accompagne souvent d'une fibrose ce qui augmente le risque d'arythmies ventriculaires et donc accroît la mortalité.

II.5 Le potentiel thérapeutique

L'UII ne semble pas avoir d'effet prépondérant dans l'hypertension artérielle. En revanche, elle constitue une cible intéressante dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale. Mais l'action précise de l'UII dans l'établissement de ces maladies reste encore inconnue, ce qui nécessite, pour préciser son rôle de trouver un antagoniste sélectif des récepteurs UT. Par ailleurs la surexpression du récepteur dans les tissus est vraisemblablement à l'origine des effets délétères de l'UII. Des antagonistes de ce récepteur pourraient donc constituer une classe thérapeutique intéressante.

Le récepteur UT est fortement exprimé dans le SNC. Sachant que chez les animaux étudiés, l'effet central de l'UII diffère de l'effet systémique, la capacité de l'antagoniste à franchir la barrière hémato encéphalique devra être prise en compte lors des études cliniques.

L'étude de la structure de l'UII, de sa conformation dans le récepteur et l'identification de pharmacophores apparaissent nécessaires et devraient permettre une approche rationnelle dans le développement d'antagonistes des récepteurs UT.

III Etude relation structure-activité (RSA) de l'UII

Comme précédemment décrit, l'UII est composée d'une partie *N*-terminale linéaire très variable selon les espèces et d'une partie *C*-terminale hexacyclique dont la séquence est rigoureusement identique quelle que soit l'espèce étudiée. Or, les homologues de l'UII provenant de différentes espèces ont, sur la même cellule exprimant le récepteur, une activité proche ^[14, 42].

D'où les hypothèses suivantes :

- * La partie *N*-terminale a peu d'effet
- * Le cycle constitué de 6 acides aminés, fermé par un pont disulfure est indispensable.
- * La conformation de cette boucle est importante

Enfin, plusieurs molécules, connues pour être des agonistes ou antagonistes des récepteurs de la somatostatine (SST), pourraient avoir une activité sur le récepteur UT.

III.1 Etude des acides aminés *N*-terminaux et *C*-terminaux de l'hUII

Glu₁-Thr₂-Pro₃-Asp₄-c[Cys₅-Phe₆-Trp₇-Lys₈-Tyr₉-Cys₁₀]-Val₁₁

La suppression progressive des acides aminés de la partie linéaire de l'hUII ne modifie pas son activité, excepté pour les groupements Asp₄ et Val₁₁ ^[52]. La présence de la Val₁₁ est indispensable mais elle peut être substituée par un autre groupement hydrophobe comme une Ile. En conséquent, la séquence minimale permettant l'activation du récepteur constitue l'octapeptide suivant : hUII (5-11), Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val lequel est dix fois moins actif que l'hUII.

III.2 Etude des acides aminés cycliques de l'hUII



La linéarisation du peptide par modification des Cys 5 et 10 (délétion ou substitution par Ala) provoque une forte chute de l'activité et de l'affinité pour le récepteur [4, 53, 54]. La formation d'un cycle semble donc nécessaire, il est sensible aux modifications structurales puisque la délétion de l'un des acides aminés rend le peptide inactif. Le remplacement par une alanine des groupements Trp7, Lys8 et Tyr9 a pour effet de diminuer l'activité d'un facteur 520, 6000 et 80 respectivement alors que le groupement Phe6 semble jouer un rôle mineur dans la reconnaissance du récepteur [53, 54].

Le remplacement des Cys5 ou Cys10 par une pénicillamine (Pen) augmente la rigidité du cycle et modifie son affinité pour le récepteur [55, 56]. Plus précisément, la présence d'une Pen en position 5 augmente légèrement l'activation du récepteur traduisant une rigidification du cycle dans sa conformation active. Au contraire, la mono-substitution en position 10 ou la double substitution en positions 5 et 10 diminue nettement l'affinité. Toute autre modification sur la longueur du pont disulfure voir son remplacement par une liaison peptidique diminue fortement l'activité.

Le Trp7 est le seul acide aminé de la séquence à pouvoir être substitué par son énantiomère tout en conservant l'affinité du peptide pour le récepteur. La présence d'un groupement hydrophobe à la place du Trp diminue l'affinité : le noyau indole est important en raison de la présence de la fonction NH.

Le caractère basique de l'amine aliphatique de la Lys8 est essentiel pour l'activité [53, 57]. La longueur de la chaîne est importante, une Orn conduit à un peptide avec une activité antagoniste puisque conservant une affinité modérée pour le récepteur mais ne provoquant pas de contraction de l'aorte [53, 57]. Cette observation implique que l'amine primaire en position 8 et son orientation spatiale est cruciale pour la fixation du peptide au récepteur et son activation.

La Tyr9 est aisément substituable, seule la présence d'une fonction aromatique hydrophobe en position 9 semble nécessaire à l'affinité du ligand. La présence d'une fonction polaire sur le groupement aromatique ne change pratiquement pas l'activité [4, 58].

Les études de RSA ont montré que le support de l'activité de l'UII est l'octapeptide hUII (5-11), Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val présentant un cycle fermé par un pont disulfure. L'activité est due à la présence du tripeptide Trp-Lys-Tyr. Plus précisément, il semble que la fonction indole du Trp, la fonction amine aliphatique libre de la Lys et la nature aromatique de la Tyr soient indispensables à l'activation du récepteur UT.

IV Docking et interactions ligand-récepteur

L'Asp du domaine TM3 est connu pour être le lieu d'une interaction ionique entre la SST et son récepteur. On sait par ailleurs que la fonction amine primaire libre de la Lys8 sur l'hUII est indispensable à l'activité. Les études de docking ont donc été menées en posant les conditions suivantes : le NH₂ de la Lys interagit avec le COOH de Asp130 du récepteur. Lavecchia [59] a déterminé les interactions du ligand P5U (Asp-c[Pen-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val) avec le récepteur UT (Figure 6).

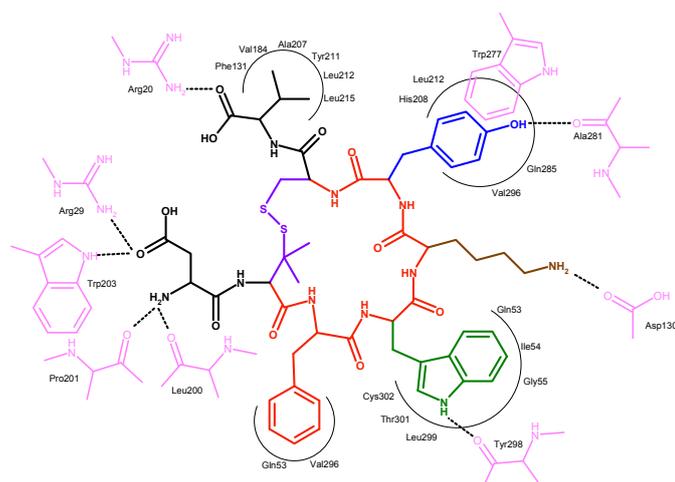


Figure 6 : Interactions mises en jeu entre le P5U et le récepteur UT [59].

V Agonistes et antagonistes peptidiques

Peptide	Séquence	Activité
hUII	Glu-Thr-Pro-Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val	Agoniste sélectif
[Orn8]-hUII	Glu-Thr-Pro-Asp-c[Cys-Phe-Trp-Orn-Tyr-Cys]-Val	Antagoniste compétitif sélectif
Urantide	Asp-c[Pen-Phe-DTrp-Orn-Tyr-Cys]-Val	Antagoniste
BIM-23127	DNal-c[Cys-Tyr-DTrp-Orn-Val-Cys]-2Nal-NH ₂	Antagoniste pur non compétitif

Tableau 3 : les principaux agonistes et antagonistes peptidiques de l'UT

Les études de RSA ont montré que la longueur de la chaîne alkyle de la Lys a une grande importance pour l'activité. Malgré une bonne affinité pour le récepteur UT, l'activité de l'[Orn8]-hUII (Tableau 3) dans l'aorte est faible (<25%) [53, 57, 60]. C'est un antagoniste compétitif et sélectif du récepteur rUT.

Dans l'Urantide, la présence d'une Pen en position 5 augmente la rigidité du cycle tandis que la présence de la DTrp renforce le caractère antagoniste du peptides cycliques [53, 55, 61, 62]. Du fait de sa très faible activité, il est considéré comme un antagoniste.

Tout comme l'Urantide, le BIM-23127 présente les groupements DTrp et Orn favorisant une activité antagoniste. La Phe6 est remplacée par une Tyr et surtout la Tyr9 est substituée par une Val. On doit donc s'attendre à un peptide de faible affinité pour le récepteur UT et dépourvu d'activité. Différentes études montrent que le BIM-23127 est un antagoniste pur non compétitif du récepteur UT néanmoins son affinité pour ce récepteur est faible [63, 64].

La recherche d'antagonistes de l'UII a permis d'isoler les peptides antagonistes des récepteurs UII. Ces peptides ouvrent la voie à de nouvelles études sur la physiologie et surtout la physiopathologie de l'UII mais ne peuvent être utilisés en thérapeutique. Il est donc nécessaire de découvrir des antagonistes non peptidiques sélectifs du récepteur UT.

VI Agonistes et Antagonistes Non Peptidiques

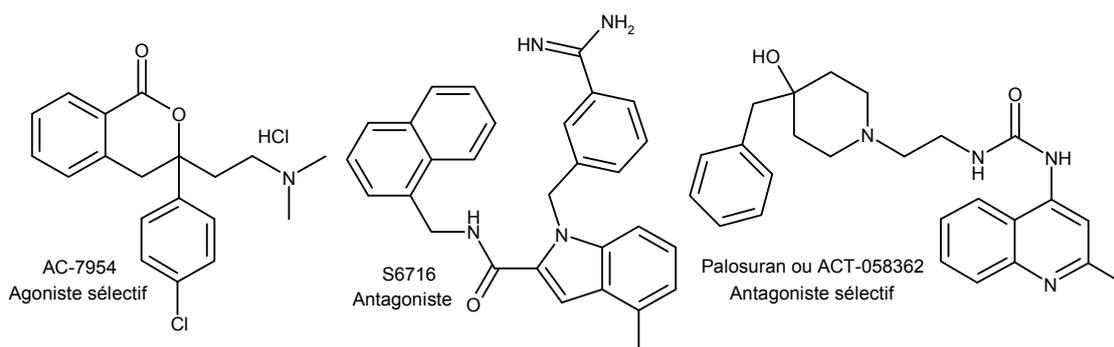


Figure 7 : les principaux ligand non peptidiques de l'UT

Le **S6716** (Figure 7) possède une activité antagoniste qui a été mise en évidence par screening. Florh a pu ainsi établir, à partir des données de la RMN dans l'eau, un modèle fondé sur la distance séparant les trois éléments pharmacophoriques du peptide : Trp7, Lys8 et Tyr9^[54]. Dans ce modèle il retient l'amine primaire de la Lys comme fonction ionisée positivement et les deux acides aminés Trp et Tyr comme groupements hydrophobes aromatiques. Puis il a construit un second modèle sur la base de l'hexapeptide Ac-c[Cys-Phe-DTrp-Lys-Tyr-Cys]-NH₂ (Figure 8).

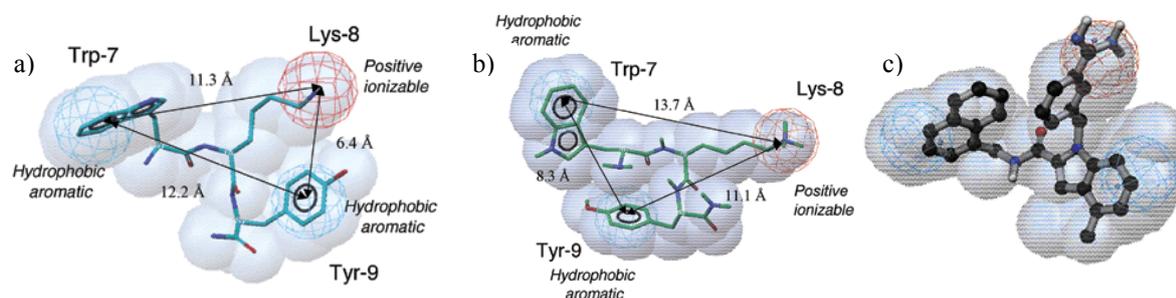


Figure 8 : Modèle des pharmacophores établi à partir des structures RMN de (a) l'hUII et (b) de l'hexapeptide [DTrp]-hUII (5-10), (c) localisation de S6716 dans le premier modèle^[54].

Les deux modèles ainsi établis ont permis de réaliser un screening des chimiothèques d'Aventis. 500 composés ont été retenus suite au premier modèle et 418 grâce au second. Parmi tous ces composés, dix du premier groupe et seulement un seul du deuxième groupe se sont révélés actifs avec une IC₅₀ de moins de 10 µM. D'après les auteurs, ce modèle fondé sur la RMN ne serait pas approprié, mais il a néanmoins permis d'identifier quelques inhibiteurs dont le plus actif est le S6716 avec une IC₅₀ de 0,4 µM.

L'**AC-7954** (Figure 7) est le premier agoniste décrit non peptidique et sélectif des récepteurs UT. Une méthode de screening à haut débit a permis de tester une batterie de 180000 molécules sur le récepteur hUT exprimé sur des cellules de mammifère. Six molécules ont été isolées dont le chlorhydrate de 3-(4-chlorophényl)-3-(2-(diméthylamino)éthyl)isochroman-1-one^[65]. Les études montrent que l'énantiomère (+) possède une activité 100 fois plus élevée que l'énantiomère (-) mais il est beaucoup moins actif que l'hUII sur les récepteurs humains ou du rat

Le Palosuran (ACT-058362) (Figure 7) est un antagoniste développé par Actéliion. Les dernières données le situaient en phase 2 d'études cliniques pour le traitement de l'insuffisance rénale chez les patients souffrant d'un diabète de type 2^[40].

Les premières études, sur des cellules CHO-K1 exprimant le récepteur hUT, ont montré que ce ligand a une affinité 100 fois moindre que l'UUI pour le récepteur hUT et très peu d'affinité pour le récepteur rUT^[40]. Les essais sur l'aorte montrent que le Palosuran est un antagoniste non compétitif. Enfin ce nouvel antagoniste est sélectif du récepteur UT, il est dénué d'activité sur les récepteurs adrénergiques, sérotoninergiques et de l'endothéline.

L'administration de Palosuran n'entraîne aucune réponse au niveau rénal chez le sujet sain ce qui signifie que l'UUI n'a pas d'effet dans les conditions physiologiques. En revanche, en cas d'insuffisance rénale ischémique, l'action délétère de l'UUI : diminution de la fonction rénale et formation de lésions, est réduite par le palosuran^[40]. Avant et après l'ischémie rénale le Palosuran n'a aucune incidence sur la pression artérielle moyenne ou le débit cardiaque. L'utilisation du Palosuran est donc tout indiquée pour le traitement de l'insuffisance rénale et, plus particulièrement, lors d'atteintes tubulaires. Sachant que de telles atteintes sont observées lors de néphropathies chez le sujet diabétique, étant donné qu'il existe peu de médicaments comportant l'indication de l'insuffisance rénale lors d'un diabète de type II, le Palosuran constitue une alternative de choix dans le traitement de cette pathologie.

Toutes les données acquises laissent supposer que, dans le futur, d'autres indications pourraient être proposées pour le Palosuran comme le traitement de l'insuffisance cardiaque ou le traitement de maladies coronariennes.

VII Résumé

L'UUI fut rapidement décrit comme le vasoconstricteur le plus puissant connu à ce jour, c'est pourquoi le récepteur UT semblait constituer une nouvelle cible thérapeutique intéressante dans le traitement de l'hypertension artérielle. Les études qui ont suivi ont rapidement démontré que l'UUI n'avait qu'un effet modéré sur la régulation de la pression artérielle. Les effets de l'UUI sur le tonus vasculaire chez les animaux et l'homme sont très variables d'une étude à l'autre et le plus souvent très faibles. En revanche, l'UUI semble avoir un rôle important lors de la progression de maladies ischémiques, d'insuffisances cardiaques et d'insuffisances rénales. Il est notamment observé une surexpression du récepteur dans les ventricules associée à un remodelage cardiaque.

Ces résultats certes, ont poussé différents laboratoires à chercher des antagonistes sélectifs de l'UUI afin de mieux étudier ses effets dans les conditions physiopathologiques mais aussi en vue de développer de nouveaux médicaments pour le traitement de maladies cardiovasculaires. Les études de relation structure-activité ont montré que l'activité de l'UUI réside dans l'octapeptide cyclique Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val, les groupements Trp, Lys et Tyr s'avérant indispensables à l'activité.

A partir de ces données plusieurs antagonistes peptidiques et non peptidiques ont été recherchés. Ainsi le BIM-23127 est un antagoniste peptidique pur non compétitif du récepteur UT. Le Palosuran ou ACT-058362 est un antagoniste sélectif des récepteurs UT développé par Actéliion. L'efficacité de cet antagoniste a été démontrée chez le rat présentant une ischémie rénale puisqu'il diminue fortement les lésions rénales rétablissant la fonction rénale. Aux dernières nouvelles, le Palosuran était en phase II d'étude clinique pour le traitement de l'insuffisance rénale chez le sujet présentant un diabète de type II.

Deuxième chapitre
Recherche d'antagonistes du
récepteur de l'Urotensine II :
synthèse de dérivés à structure
pyrido[2,3-*d*]pyrimidinique

I Objectifs

Parmi les structures non peptidiques décrites comme antagoniste du récepteur UT, nous pouvons citer les molécules à noyau pyrroloquinoléine revendiquées dans les brevets de Takeda Chemical Industries ^[66, 67] et dont la formule générale est indiquée en Figure 9 avec comme seules données pharmacologiques les IC₅₀ résumées dans le Tableau 4.

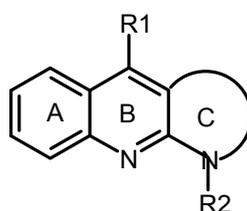


Figure 9

X	IC ₅₀ nM
CH ₃	4,3
Br	2,4
H	3,3

Tableau 4

Lors de sa thèse au sein du laboratoire, A. Berthault ^[68] a étudié les structures à noyau pyrroloquinoléine non substitué en position 6 afin de déterminer l'importance de l'insaturation du cycle C ainsi que l'effet inhérent au groupement R1 lors du remplacement de la fonction amine par une méthylamine (Figure 10). Les tests sur les récepteurs de l'hUII ont montré que ces structures s'avéraient peu actives.

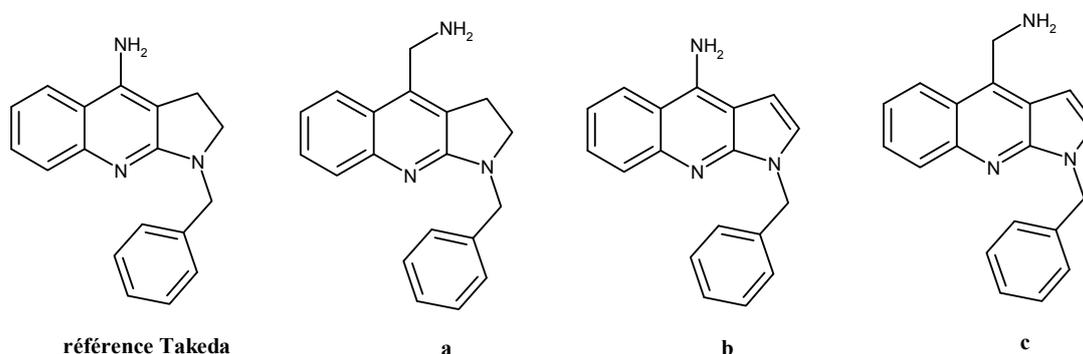


Figure 10

Nous avons décidé de synthétiser de nouveaux ligands dérivés de la pyrido[2,3-*d*]pyrimidine. Cette structure est bien connue au sein de notre laboratoire puisque de nombreuses molécules de ce type déjà été élaborées lors de précédents travaux ^[69].

Notre premier objectif réside dans l'obtention de dérivés pyrido[2,3-*d*]pyrimidiques bisubstitués en position 2 par un phényle, en position 4 par un groupement NHR (Figure 11) avant d'envisager d'autres pharmacomodulations.

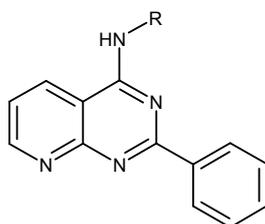


Figure 11

II Propriétés biologiques des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Un très grand nombre de structures à noyau pyrido[2,3-*d*]pyrimidinique sont répertoriées dans la littérature. La principale classe est composée des analogues de l'acide folique.

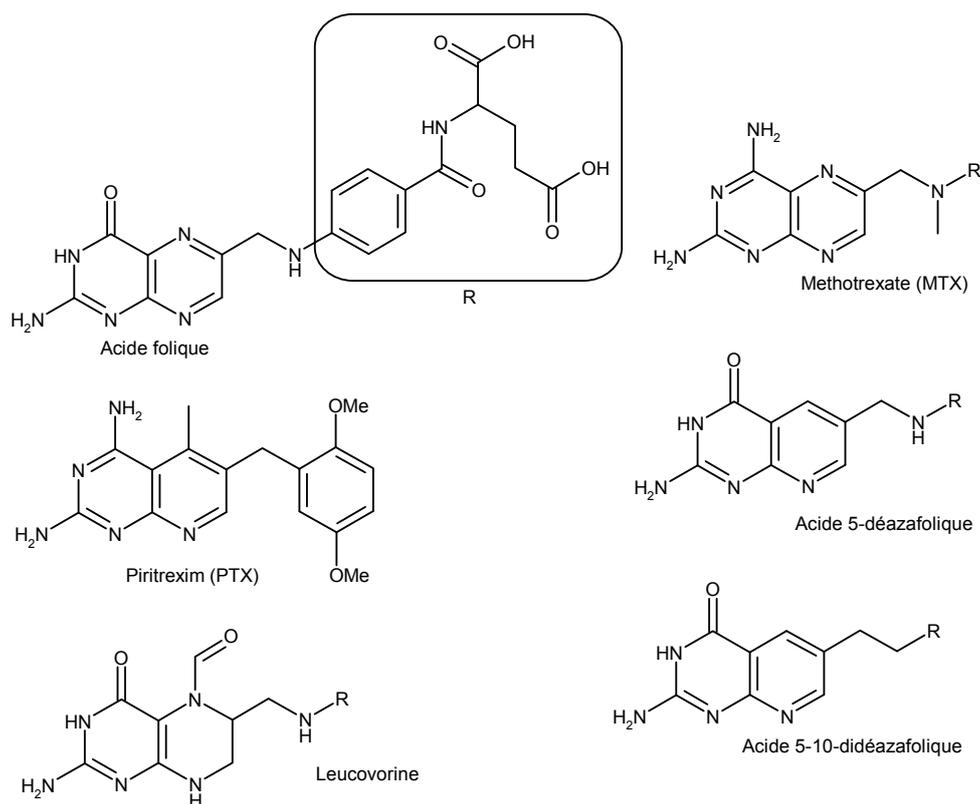


Figure 12 : Acides folique et analogues

L'acide folique ou vitamine B9 (Figure 12) et, particulièrement sa forme réduite, l'acide dihydrofolique (DHF), sont impliqués dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques nécessaires à la construction de l'ADN. L'acide folique (Spéciafoldine®, Tradyferon B9®) est couramment administré en cas d'anémie et chez les femmes enceintes pour prévenir les spina-bifida. Le Méthotrexate (Methotrexate Bellon®), inhibiteur de la dihydrofolate

réductase (DHFR), bloque l'utilisation du DHF par les cellules. Il est essentiellement utilisé en cas de maladies inflammatoires chroniques (par exemple la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn), de lymphomes et pour certaines tumeurs solides. Par ailleurs la DHFR est présente chez de nombreux parasites et bactéries, c'est pourquoi les inhibiteurs de cette réductase sont étudiés pour des applications telles que les infections parasitaires et bactériennes chez les personnes immunodéprimées.

L'activité antifolate est la principale application des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines. En effet ces structures présentant un noyau très proche du folate, un grand nombre d'antagonistes de la DHFR ont donc été développés. Ainsi la piritrexim (PTX), 2,4-diamino-5,10-didéaza antifolate, certe puissant inhibiteur de la DHFR, présente une très faible sélectivité entre la DHFR de mammifère et celle des microorganismes tels que les plasmodiums ou les toxoplasmes. Il est donc nécessaire de coadministrer de la leucovorine ou acide folinique (acide 5-formyl-tetrahydrofolique, Lederfoline®) qui protège spécifiquement les cellules de mammifères [70-73]. La PTX présente aussi une activité cytotoxique sur certaines cellules tumorales ce qui a suscité des études cliniques sur le traitement de mélanomes, du cancer du colon et du poumon [74]. Par ailleurs, des analogues des acides 5-déazafolique et 5-10-didéazafolique se sont révélées actifs lors de tests sur les leucémies [75-78].

Contrairement à l'acide 5-déazafolique, l'acide 5-propyl-5-déazafolique est un bon candidat pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : il réduit significativement le taux d'anticorps anti-collagène II en forte augmentation dans cette maladie [79].

Une activité diurétique proche du furosémide (Lasilix®) est rapportée pour des pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-ones, la plus active étant la forme réduite 1,2-dihydro-2-(3-pyridyl)-3H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-one (Figure 13) [80].

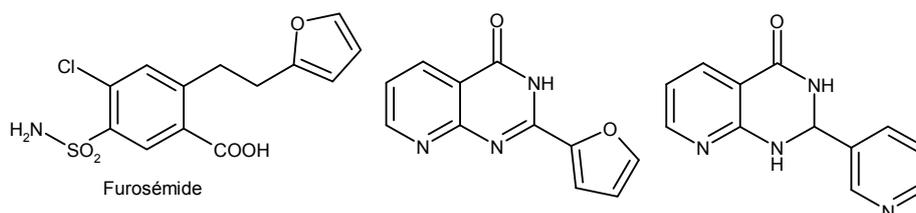


Figure 13 : Furosémide et pyrido[2,3-*d*]pyrimidines diurétiques

Les pyrido[*d*]pyrimidines ont aussi été étudiées comme inhibiteurs des tyrosines kinases. Les séries [3,4-*d*] et [4,3-*d*] sont les meilleurs antagonistes, suivis des [3,2-*d*] et [2,3-*d*] qui sont les moins actifs [81].

III Méthode de cyclisation à partir du 2-aminonicotinate d'éthyle

L'obtention de pyridopyrimidines peut être envisagée à partir de l'acide 2-aminonicotinique comme décrit dans le schéma rétrosynthétique ci-dessous (Schéma 1).

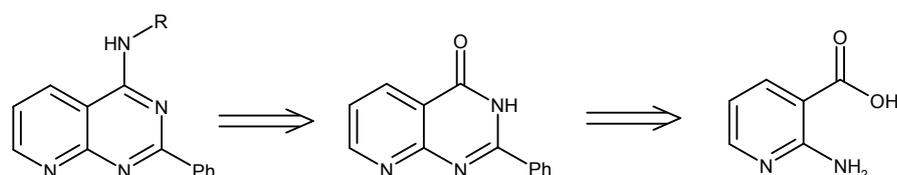


Schéma 1

Dans ses travaux de thèse, G. Lavecchia ^[69] a décrit la formation du cycle pyrimidinique en partant, non pas de l'acide aminonicotinique, mais de sa forme estérifiée. En effet, il a montré que l'acide ne réagit pas avec le trichloroacétonitrile à cause du faible caractère nucléofuge du groupement hydroxyle (Schéma 2) alors qu'au contraire un groupement méthoxy constitue un bien meilleur groupement partant.

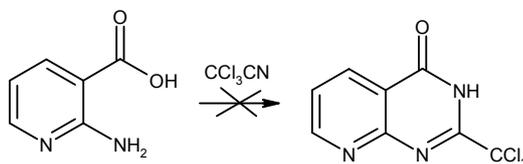


Schéma 2

L'utilisation de chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium (DMC) a été décrite dans la littérature tant pour les couplages peptidiques que pour des estérifications ^[82, 83] dont celle de l'acide 2-aminonicotinique ^[84]. L'acide, après activation par le DMC, réagit avec le méthanol pour obtenir l'ester attendu (Schéma 3). Une fois l'ester élaboré, la cyclocondensation est effectuée sans difficulté.

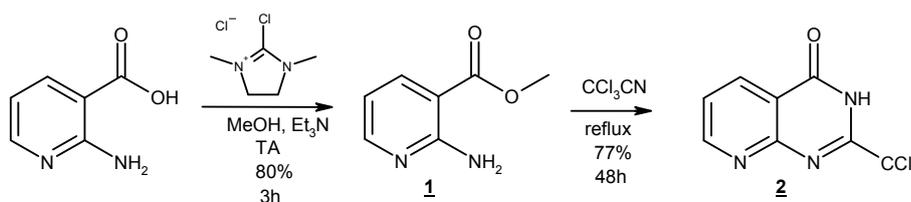


Schéma 3

En revanche l'utilisation de benzonitrile en lieu et place du trichloroacétonitrile, ne nous a pas permis d'obtenir l'analogue correspondant (Schéma 4). La formation du noyau pyridopyrimidine ayant été décrite par une réaction de Niementowski en présence de formamide et d'acide aminonicotinique ^[85, 86], nous avons tenté la cyclisation en présence de benzamide sur le composé estérifié mais sans succès.

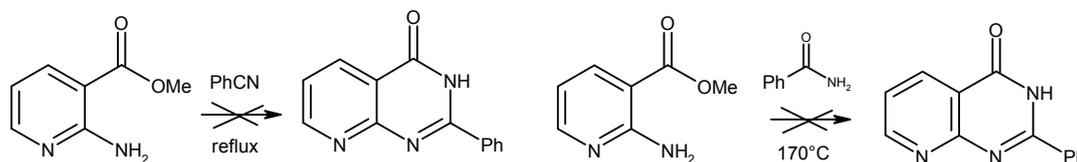
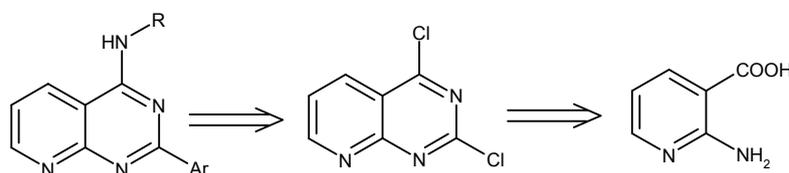


Schéma 4

Puisque la méthode de synthèse conduisant directement à une pyrido[2,3-*d*]pyrimidine substituée en 2 par un phényle n'a pas abouti, nous nous sommes engagés dans une autre voie.

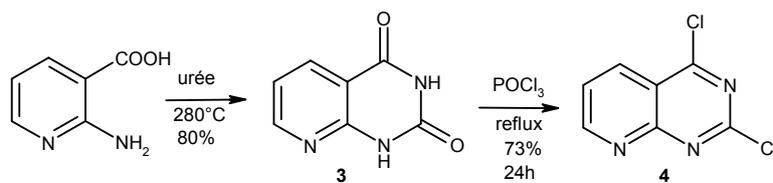
IV Deuxième méthode de synthèse

Dans cette approche, les différents composés sont obtenus à partir d'un intermédiaire clé, la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine, elle-même issue de l'acide aminonicotinique (Schéma 5), ce qui permet de faire varier la nature des groupements en position 2 et 4 après la cyclisation et, par voie de conséquence, d'envisager un grand nombre de structures différentes.



IV.1 Synthèse de l'intermédiaire clé

L'obtention du composé dichloré a été décrite pour la première fois en 1955 par Robins et Hitchings^[87] selon une méthode que nous avons reprise.



Le cycle pyridopyrimidine est généré par condensation de l'urée avec l'acide aminonicotinique à 280°C qui est le point d'ébullition de l'urée (Schéma 6). Le composé dioxygéné obtenu réagit avec l'oxychlorure de phosphore à reflux pour conduire au composé dichloré.

Les chlores situés en positions 2 et 4 ne présentent pas la même réactivité. En effet le chlore en 4 est très mobile, le composé dichloré ce qui se traduit par une réaction facile en présence d'une amine.

IV.2 Pharmacomodulation en position 4 et 2

IV.2.1 A partir de benzylamine et de 3-aminométhylpyridine

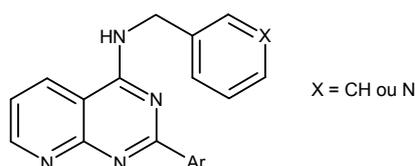


Figure 14

Dans des conditions contrôlées, le chlore en 4 peut être substitué sélectivement en une nuit par la benzylamine en présence de triéthylamine avec un rendement de 80% (Schéma 7). Au départ de la 3-aminométhylpyridine, la conversion est totale au bout d'une heure et le produit est isolé avec un rendement de 60%. La relative instabilité du dérivé formé explique le faible rendement comparé à celui enregistré en série aminobenzyle.

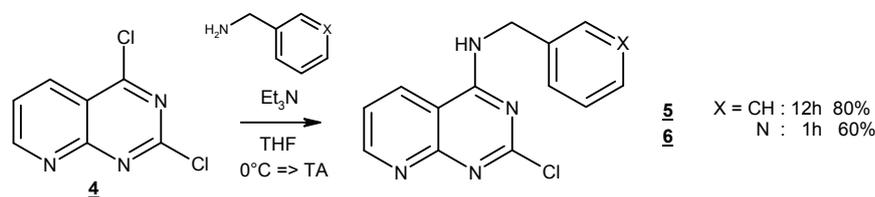


Schéma 7

Le chlore en position 2 est alors engagé dans différentes réactions de couplages pour réaliser une pharmacomodulation dans cette position. Sachant que le couplage de Suzuki a déjà été décrit au sein de notre laboratoire sur ces structures^[88], nous avons appliqué les conditions mises au point antérieurement (Schéma 8) et obtenu les composés mentionnés dans le Tableau 5.

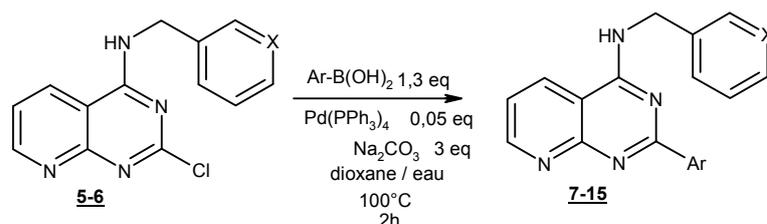


Schéma 8

Ar							
X = CH	Produit	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>
	Rendement	78%	44%	72%	89%	86%	70%*
X = N	Produit	<u>13</u>	<u>14</u>	<u>15</u>			
	Rendement	60%	30%	65%			

* 12h, 0,1eq de Pd(PPh₃)₄

Tableau 5 : Résultat du couplage de Suzuki en position 2 des produits 5 et 6

En série aminobenzyle, les rendements sont globalement compris entre 70 et 80% exception faite avec le groupement naphthalène pour lequel, malgré plusieurs essais, ils sont invariablement de l'ordre de 40%. Ce faible résultat est probablement lié à l'encombrement stérique. Par ailleurs, la condensation du thiophène s'est révélé plus difficile : la réaction pour être totale a nécessité de doubler les quantités de catalyseur peut-être à cause d'un empoisonnement de celui-ci par le soufre. En série aminométhylpyridine, les rendements sont nettement inférieurs du fait de la dégradation du composé 6. A noter qu'après couplage, les produits ont gagné en stabilité.

IV.2.2 Série aminopyridine

Nous avons souhaité faire varier la nature du substituant en 4 en introduisant un groupement 2-aminopyridine dans cette position (Schéma 9).

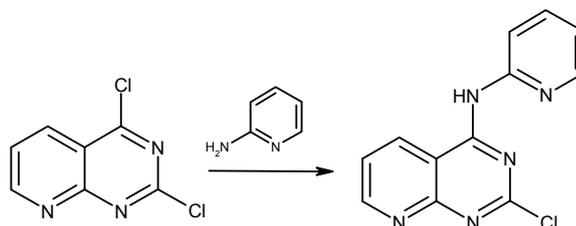


Schéma 9

Dans les conditions préalablement utilisées pour la substitution du chlore en 4, avec comme base la triéthylamine, le dérivé attendu n'est pas observé, seule est mise en évidence la dégradation du produit de départ. La même constatation a été faite lorsque nous avons utilisé une base telle que l'hydrure de sodium ou réalisé une réaction de couplage de type Buchwald en présence d'acétate de palladium ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), de Binap et de K_2CO_3 .

Aucun des essais n'a permis d'isoler le produit attendu, probablement du fait que celui-ci est instable et se dégrade dès sa formation. Or, comme nous l'avons vu en série aminométhylpyridine, le remplacement du chlore en position 2 par un groupement aromatique augmente la stabilité du composé. C'est pourquoi, nous avons décidé d'insérer la pyridine en 4 après introduction d'un phényle en 2.

Dans cette nouvelle voie de synthèse, le composé **4** réagit en présence d'ammoniaque porté au reflux^[87] pour conduire au composé aminé en 4 avec un rendement de 90% lequel est engagé dans un couplage de Suzuki. Le produit **17** est obtenu avec un rendement de 79% (Schéma 10).

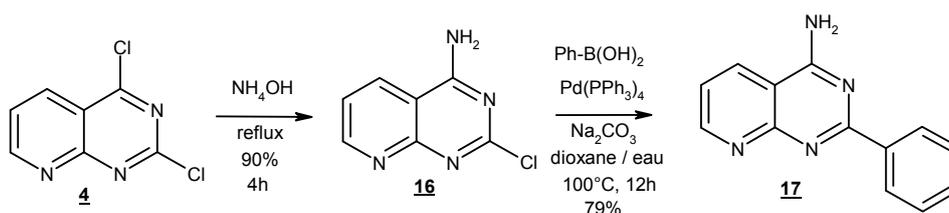
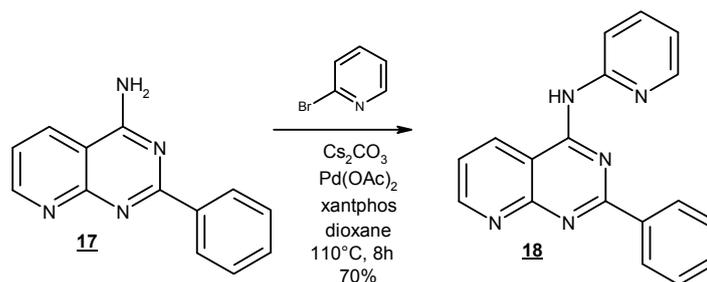


Schéma 10

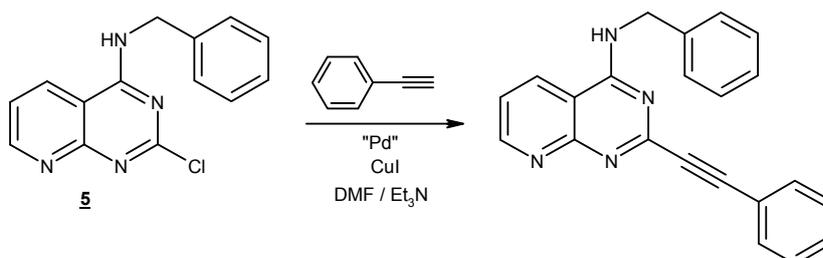
Il est ensuite possible d'introduire la pyridine sur l'amine primaire. Le couplage d'une amine sur un groupement halogéné a été largement décrit dans la littérature en présence de plusieurs espèces palladiées et divers ligands. Nous pouvons notamment citer les travaux de Buchwald et de Yin lesquels montrent qu'il est possible de coupler un amide sur un bromobenzène en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et de Xantphos^[89, 90]. Par la suite, ces conditions ont été étendues à des amines désactivées dont notamment le couplage de la 2-aminopyridine sur des bromopyridines. Lors de ces études il apparaît que le Xantphos est plus efficace que le BINAP et le DPPF^[91, 92]. Le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et le $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ sont tous deux utilisés, cependant, il semble que le couple $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -Xantphos conduise à de meilleurs résultats^[93]. Nous avons

donc fait réagir le produit **17** sur la 2-bromopyridine dans ces conditions et obtenu le produit attendu avec cette fois un rendement de 70% (Schéma 11).



IV.2.3 Autres couplages en 2 pour insérer un groupement phényléthynyle

Souhaitant diversifier les substituants en position 2 via d'autres réactions palladiées, nous avons fait appel au couplage de Sonogashira pour introduire des groupements aryléthynyles (Schéma 12).



Le composé chloré a donc été soumis à l'action du phénylacétylène dans les conditions classiques de Sonogashira, c'est à dire en présence de CuI et de chlorure de bistriphénylphosphine palladium ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) au sein d'un mélange Et_3N / DMF à température ambiante^[94]. Seul le produit de départ ayant été retrouvé, nous avons décidé de refaire la réaction à 60°C puis au reflux mais sans plus de succès^[95, 96]. Dans la mesure où, selon la littérature, les couplages de type Sonogashira sur les dérivés bromés de la pyridine ou des imidazoles peuvent être réalisés en présence de palladium tétrakistriphénylphosphine ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$). Nous avons donc remplacé l'espèce palladiée et porté le mélange à 60°C^[97]. Mais aucune des conditions mises en oeuvre n'a permis d'isoler le produit attendu, il semble que le chlore en 2 ne soit pas assez réactif pour ce type de couplage.

Dans la mesure où, comme nous l'avons précédemment montré, le chlore en 2 réagit facilement avec les dérivés boroniques dans les réactions de Suzuki, l'ester boronique du phénylacétylène offre une alternative intéressante. Le dérivé alcynyl(triisopropoxy)borate, préparé par condensation de l'alcynure de lithium sur le triisopropoxyborane à 0°C (Schéma 13)^[98, 99], est engagé dans la réaction de couplage en présence de palladium tétrakistriphénylphosphine et d'iodure de cuivre (Schéma 14)^[98, 100], malheureusement sans plus de succès.

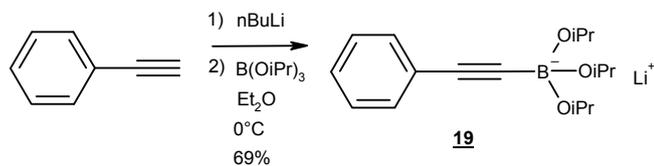


Schéma 13

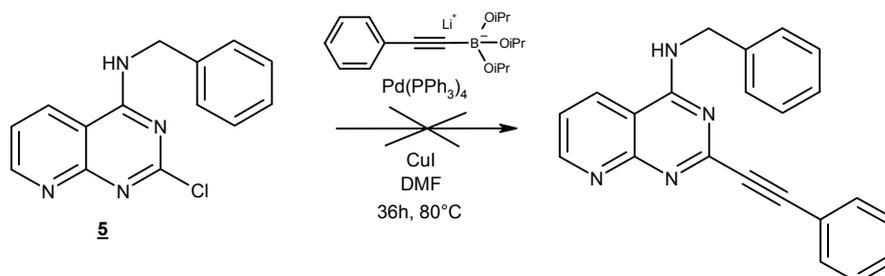


Schéma 14

Les couplages des diméthylalcylnylalanes sur les 2-chloro et 2-bromopyridines ainsi que sur la 2-chloro-6-phényl-purine sont décrits avec de bons rendements^[101, 102]. Nous avons donc préparé le diméthylphényléthynylalane par action du triméthylaluminium sur le phénylacétylène en présence de triéthylamine (Schéma 15)^[103]. Le composé obtenu est immédiatement engagé dans une réaction avec le produit chloré **5** en présence de Pd₂(dba)₃-CHCl₃ et de DPPF à température ambiante (Schéma 16).

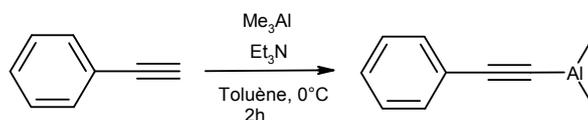


Schéma 15

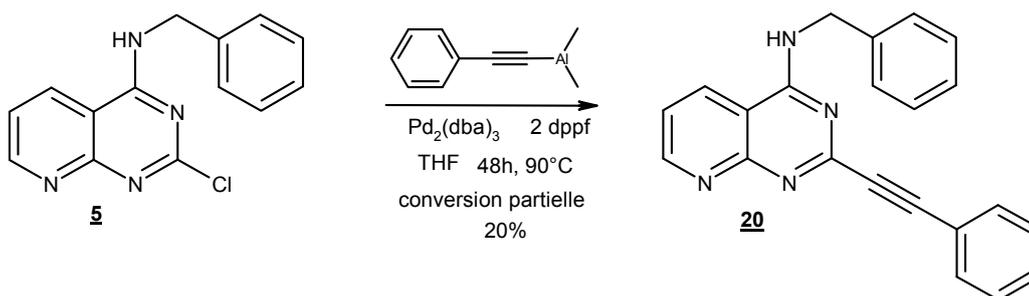


Schéma 16

Ces conditions ne nous ont pas permis d'obtenir une conversion totale. Les produits s'avérant difficilement séparables, une autre séquence a été envisagée.

Le couplage de Stille du triméthylphényléthynylstannane (commercial) est décrit sur les positions 2 et 4 du noyau purine en présence de PdCl₂(PPh₃)₂^[104, 105] et en série pyridopyrimidine, au moyen de Pd(PPh₃)₄^[88]. Des conditions ont donc été reprises dans le Tableau 6.

Catalyseur	Solvant	Mode de chauffage	Temps	Produit de départ 5	Produit attendu 20
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	DMF	Bain d'huile 110°C	12h	90%	0%
Pd(PPh ₃) ₄	DMF	Bain d'huile 110°C	3h	70%	15%
Pd(PPh ₃) ₄	DMF	Tube scellé 110°C	2h30	0%	64%
Pd(PPh ₃) ₄	DMF	Micro-onde 110°C ^(a)	30 min	0%	82%

^(a) micro-onde Biotage sous pression

Tableau 6 : Couplage de Stille en position 2 du produit **5**

En conditions de chauffage classique les deux catalyseurs n'ont pas donné les résultats escomptés, seule l'utilisation d'un système fermé a conduit à une réaction totale. Comme prévu, le micro-onde permet une réaction plus rapide avec un meilleur rendement (82% contre 64%).

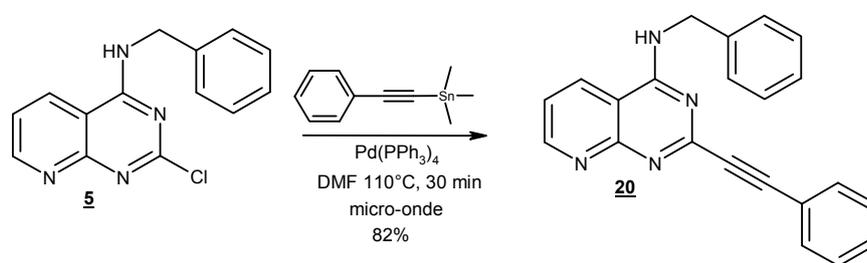


Schéma 17

V Synthèse du Palosuran et recherche d'analogues

Le Palosuran (ACT-058362) (Figure 7) est le premier antagoniste des récepteurs hUT étudié chez l'homme. En 2005 il a été testé cliniquement, en phase II, pour le traitement des néphropathies associées à un diabète de type II.

Afin de disposer d'une référence, il s'est avéré prudent de la resynthétiser selon la méthode brevetée ^[106]. Nous avons fait réagir la 4-aminoquinoline sur l'isocyanate de 2-chloroéthyle pour conduire au produit **21** avec un rendement de 58% (Schéma 18) dont le chlore est substitué par le 4-benzyl-piperidin-4-ol. Le composé **22** est obtenu avec un rendement de 59%.

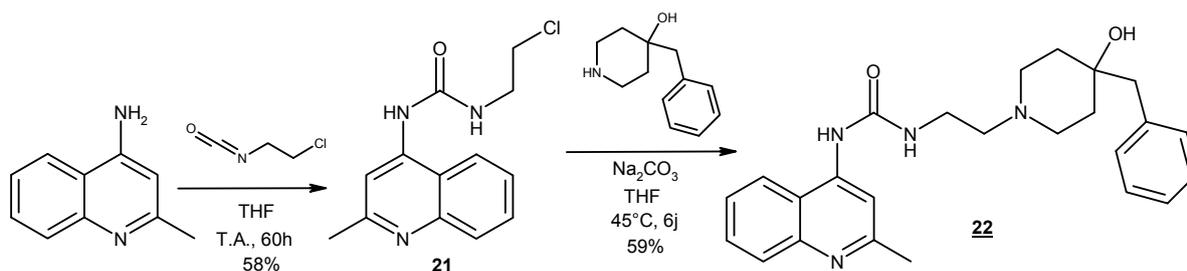


Schéma 18

Nous avons alors décidé de remplacer le cycle 4-aminoquinaldine par une 4-aminopyridopyrimidine (Figure 15).

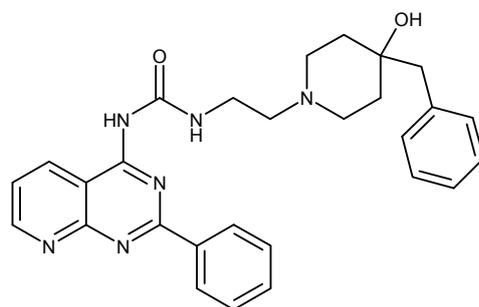


Figure 15

De la même façon que pour la synthèse du Palosuran la fonction urée est générée par attaque de la 4-amino-2-phényl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine sur l'isocyanate de 2-chloroéthyle. Ce qui permet d'obtenir le produit **23** avec un rendement de 43% (Schéma 19).

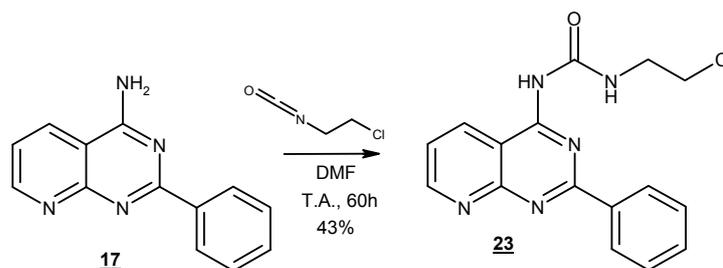


Schéma 19

Le composé ainsi généré est alors engagé dans une réaction d'alkylation en présence de 4-benzylpiperidin-4-ol (Schéma 20). Mais contrairement à la 4-aminoquinaldine, le produit attendu n'a pu être obtenu. En effet, nous avons isolé deux composés, d'une part, un produit de cyclisation intramoléculaire **24a** ou **24b** dont la structure n'a pu être déterminée avec certitude et d'autre part l'aminopyridopyrimidine **17** (Figure 16).

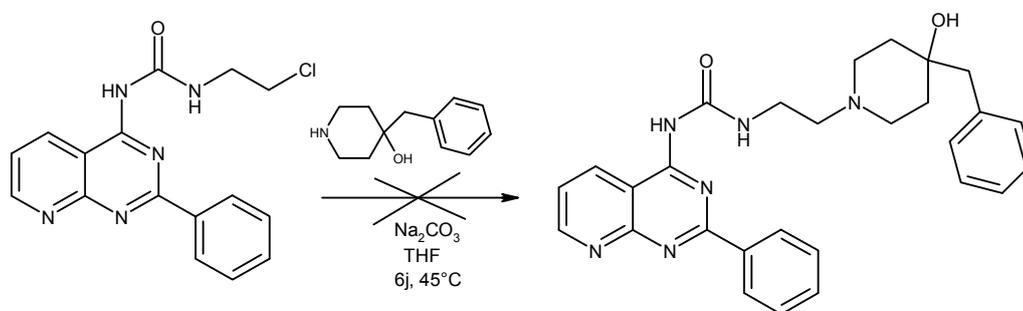


Schéma 20

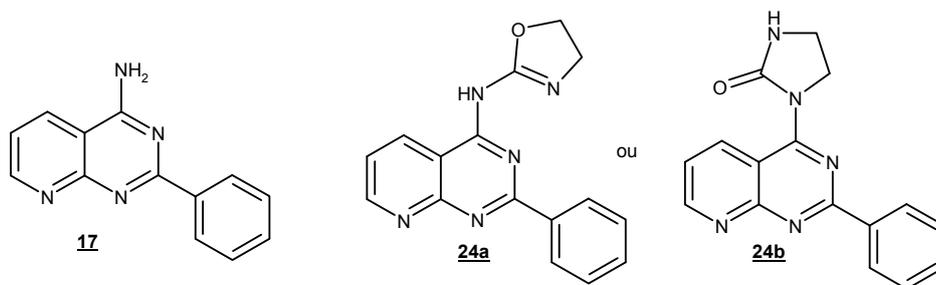


Figure 16

Puisque cette méthode ne permet pas l'obtention du produit attendu, nous nous sommes tournés vers une autre voie selon laquelle la formation de la fonction urée pourrait être envisagée à partir des deux amines primaires correspondantes (Schéma 21).

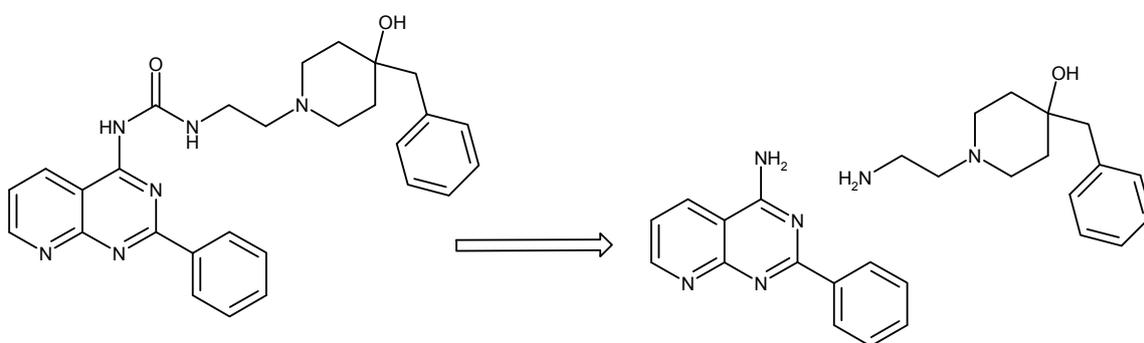


Schéma 21

La 2-bromoéthylamine est protégée au moyen d'un motif *tert*-butyloxycarbonyl ^[107]. Après substitution du brome par 4-benzyl-piperidin-4-ol, l'amine est déprotégée dans les conditions classiques en présence de TFA avec un rendement de 70% ^[107] (Schéma 22). Le produit obtenu s'avérant peu stable, il doit être conservé sous argon au congélateur.

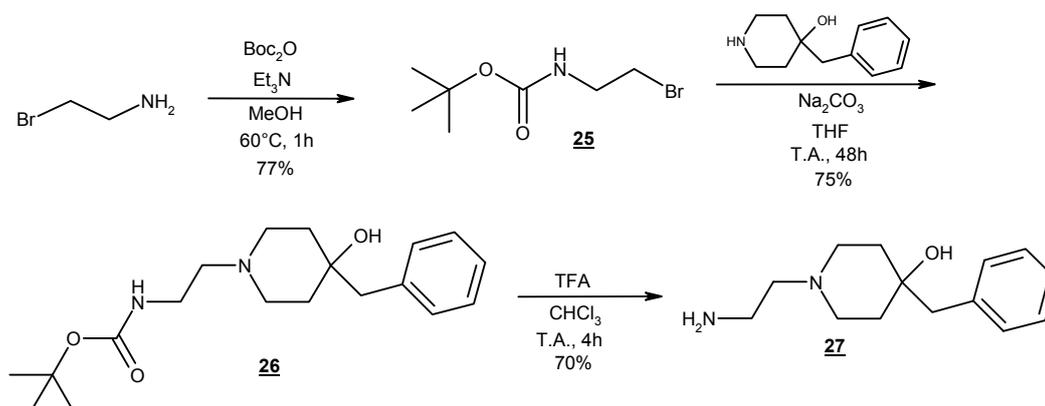


Schéma 22

A partir de l'une des deux amines **17** et **27** dont nous disposons, nous avons cherché à former un précurseur de l'urée sur lequel viendrait réagir la seconde.

Dans notre premier essai, un intermédiaire réactif est formé par action de l'amine **27** sur le carbonyldiimidazole (CDI) puis l'amine **17** est additionnée (Schéma 23) ^[106]. Après plusieurs essais en présence de d'hydrure de sodium ou de LiHMDS, à température ambiante ou au reflux, la fonction urée n'a pu être mise en évidence. Malgré son activation, l'amine **17** ne semble pas suffisamment nucléophile pour permettre l'attaque du carbonyle et le départ de l'imidazole.

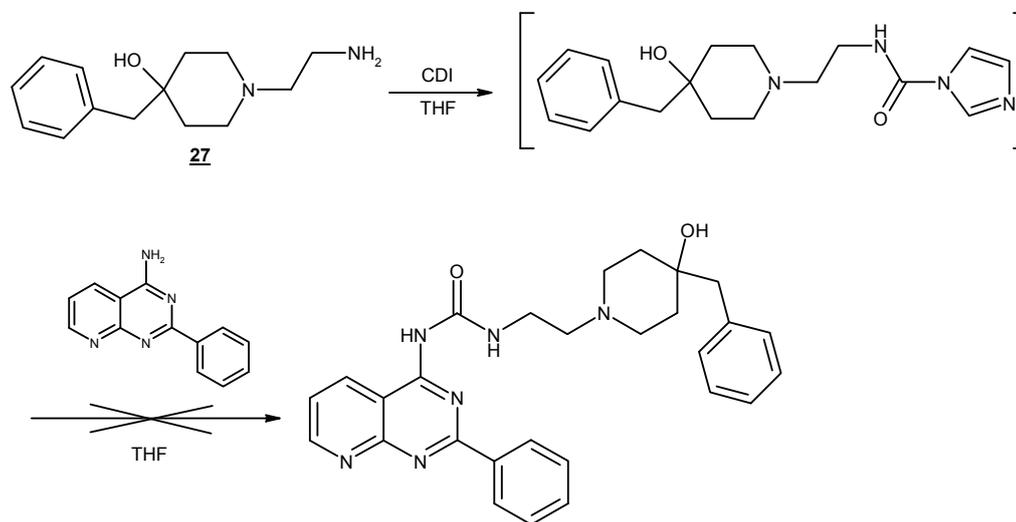


Schéma 23

Nous avons donc choisi d'inverser le processus et de générer le précurseur de l'urée à partir du produit **17** en présence de CDI ou bien de *p*-nitrophenylchloroformate (Schéma 24) ^[108-112]. Quelles que soient les conditions testées, seul le produit de départ a été retrouvé.

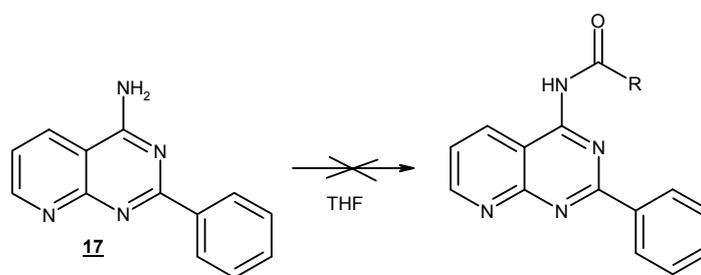


Schéma 24

Finalement, nous avons opté pour l'utilisation du triphosgène lequel permet de former, avec l'amine **17**, un intermédiaire réactif qui à son tour, réagit avec l'amine désirée ^[113]. Dans un premier temps, un essai a été mené sur la *N,N*-diéthyléthylènediamine pour conduire au produit **28** avec un rendement de 60%, dans un deuxième temps la réaction a été étendue avec succès à l'amine **27**, le produit attendu étant obtenu avec un rendement de 46% (Schéma 25, Tableau 7).

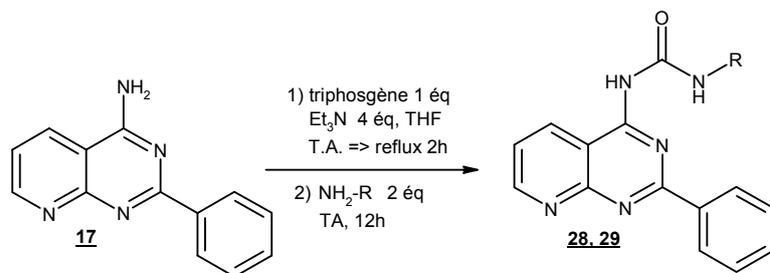


Schéma 25

H ₂ N-R	Produit	Rendement
	28	60%
	29	46%

Tableau 7

Parallèlement nous avons synthétisé un analogue ne comportant pas de fonction urée (Schéma 26). Pour ce faire, l'amine **27** est mise en réaction avec le composé dichloré selon les conditions de substitution décrites précédemment ce qui permet d'accéder à l'amino alcool avec un rendement de 57%. Ce composé est ensuite engagé dans un couplage de Suzuki mettant en œuvre l'acide *p*-méthoxyphényl boronique.

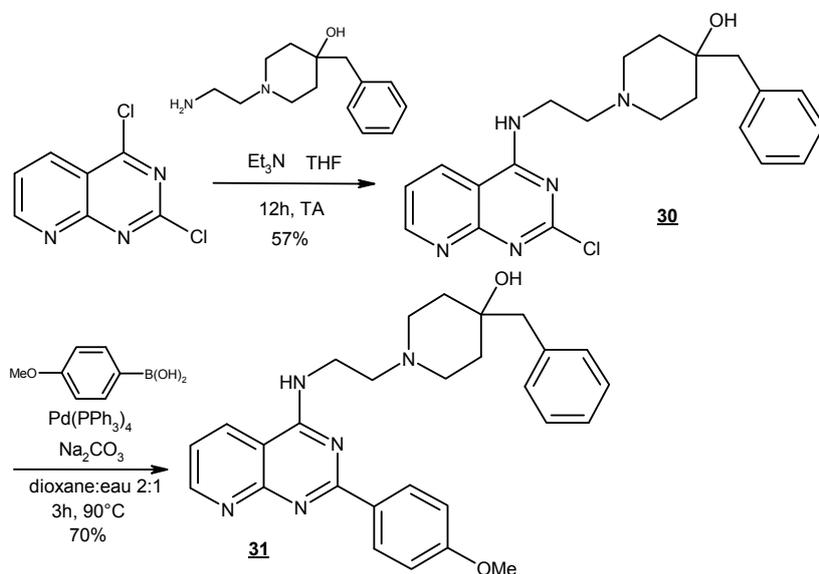


Schéma 26

VI Conclusions

Dans le but d'obtenir des antagonistes du récepteur UT, nous nous sommes orientés vers des structures à noyau pyrido[2,3-*d*]pyrimidine substituées en position 4 par une benzylamine, une 4-aminométhylpyridine ou bien une 2-aminopyridine et présentant différents groupements aryles en position 2.

Parallèlement, nous avons resynthétisé le Palosuran qui est un antagoniste sélectif des récepteurs U_{II} et dont l'activité a été testée chez l'homme. Par la suite, divers analogues structuraux ont été réalisés en série pyrido[2,3-*d*]pyrimidine.

Concernant les tests biologiques, ils sont réalisés au sein des laboratoires Servier, en screening, tant dans des études de binding effectuées sur le récepteur GPR14 murin que dans des tests fonctionnels vasculaires : contraction d'anneaux aortiques de rat pour les agonistes ou inhibition de la contraction induite par l'Urotensine II pour les antagonistes.

Malheureusement, un certain nombre de composés cités dans la littérature, resynthétisés par notre équipe, puis envoyés aux laboratoires Servier pour analyse n'ont pas présenté les affinités décrites^[68]. Vu les résultats décevants obtenus jusqu'alors, le projet a pris fin avant que les produits de la série pyridopyrimidine n'aient été testés.

Troisième chapitre

Introduction sur la Mélatonine

I Présentation de la mélatonine

I.1 Découverte et structure

Les premiers effets de la mélatonine (MLT) furent mis en évidence en 1917 par McCord et Allen qui montrèrent que des extraits de glande pinéale bovine pouvaient blanchir la peau de têtard *Rana pipiens* [114]. Mais cette hormone ne fut réellement isolée qu'en 1958 par Lerner [115] puis identifiée comme étant la *N*-acétyl-5-méthoxytryptamine [116, 117]. Les études montrent qu'elle permet l'agrégation des granules de mélanine sur les mélanophores dermiques de la grenouille mais aussi qu'elle provoque la fatigue et induit le sommeil chez les mammifères. De plus, le taux de MLT suit un rythme *nyctéméral* avec une sécrétion maximale pendant la nuit.

La MLT ou *N*-acétyl-5-méthoxytryptamine est une hormone amphiphile à noyau indolique présentant en position 5 un groupement méthoxy et en 2 une chaîne *N*-acétyl-éthylamine (Figure 17).

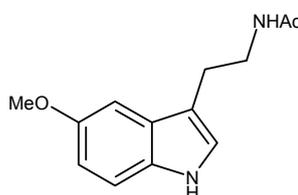


Figure 17

I.2 Lieu de synthèse de la MLT et sa régulation

Chez tous les mammifères, la forme circulante est produite dans la glande pinéale à partir de la sérotonine (5-HT) pendant la phase obscure [117], toute exposition à la lumière bloquant sa synthèse [118-121]. D'autres organes produisent la MLT mais ne peuvent la libérer dans la circulation [122], à savoir, la rétine [123, 124], la moelle osseuse et le système gastro-intestinal [124, 125].

La voie de synthèse fut identifiée pour la première fois par Axelrod [126]. Le tryptophane est tout d'abord hydroxylé puis décarboxylé pour conduire à la sérotonine, laquelle est ensuite *N*-acétylée puis *O*-méthylée [119, 120, 122, 127]. L'étape d'acétylation est sous le contrôle d'une *N*-acétyltransférase, l'AA-NAT alors que la *O*-méthylation est sous le contrôle de l'hydroxyindol-*O*-méthyltransférase, HIOMT (Schéma 27).

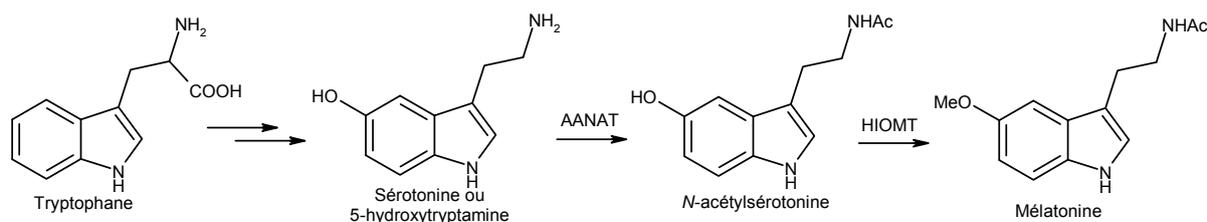


Schéma 27

L'acétylation est l'étape limitante de la synthèse, c'est l'activité de l'AA-NAT qui régule la production de la MLT laquelle n'est pas stockée dans le pinéaloocyte mais immédiatement libérée dans le sang et le liquide céphalorachidien (LCR) [128].

La sécrétion par la glande pinéale suit un cycle nyctéméral chez toutes les espèces : qu'elles soient diurnes ou nocturnes, le niveau maximum est atteint pendant la nuit alors que pendant le jour, le taux est faible. Ce rythme est imposé par l'alternance de lumière et d'obscurité, l'exposition à la lumière pendant la nuit supprimant la production. Par ailleurs, il est observé que la durée et l'amplitude de la sécrétion par la glande pinéale sont directement liées à la durée de la période obscure [129].

La lumière perçue par la rétine déclenche un signal transmis, *via* la voie rétinohypothalamique (RH), au noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus (l'horloge biologique), lequel inhibe la transmission du signal à la glande pinéale. Durant la phase obscure, il y a levée de l'inhibition et libération de noradrénaline ce qui active la synthèse de l'AA-NAT, générant ainsi le rythme nyctéméral (Figure 18) [120, 122, 127].

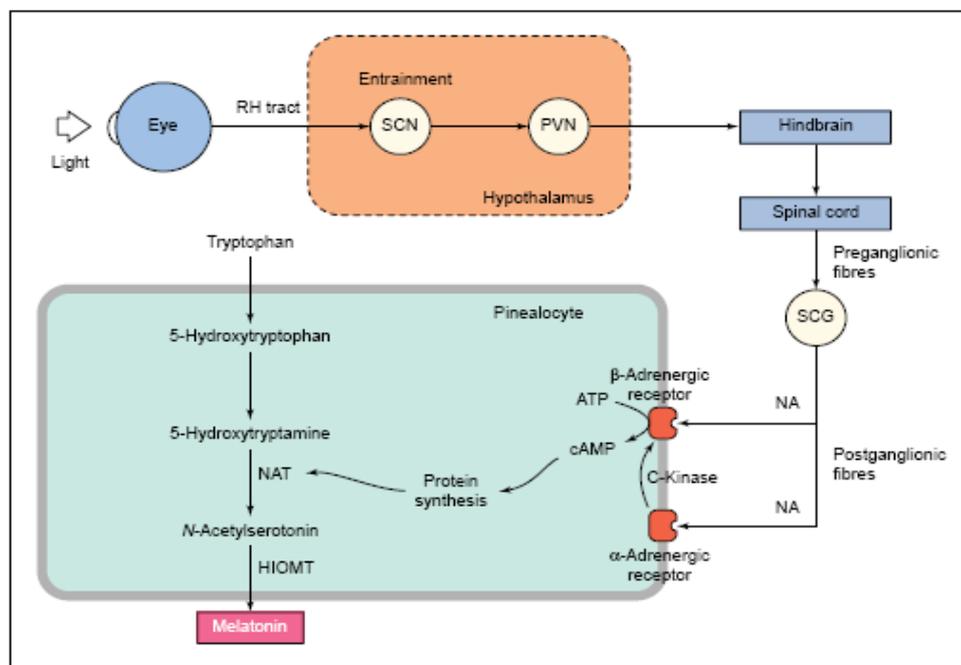


Figure 18 : Schéma du principal mécanisme de contrôle de la synthèse de MLT [127].

RH tract : voie rétinohypothalamique ; PVN : noyau paraventriculaire ; SCG : les ganglions supérieurs cervicaux ; NA : noradrénaline

Si l'AA-NAT est activée par l'absence de lumière, sa régulation est complexe, notamment, elle est rapidement phosphorylée par la PKA, la Rho Kinase ou la protéine checkpoint 1 (CHK1) puis elle se lie à une protéine chaperon avant d'être métabolisée [119].

I.3 Métabolisme de la MLT

La MLT présente une demi-vie courte, compris entre 30 et 60 min [120] et sa biodisponibilité orale est comprise entre 10 et 56%. A cause de son caractère lipophile, la forme circulante, liée à 75% à l'albumine, présente un métabolisme hépatique élevé [120],

l'élimination rénale sous forme inchangée étant d'environ 15% [130, 131]. La faible biodisponibilité orale peut donc être expliquée par l'effet de premier passage hépatique (EPP).

Plusieurs voies ont été décrites pour le métabolisme de la MLT (Schéma 28).

La première voie constitue la principale forme de métabolisme, et a lieu dans le foie. Le noyau indolique est hydroxylé sous l'effet du cytochrome P₄₅₀ 1A2 (CYP1A2) [122, 132] pour conduire à la 6-hydroxymélatonine qui subit une réaction de conjugaison sous l'action soit de la sulfotransférase ST1A3, soit de la gluconyltransférase pour former respectivement la 6-sulfomélatonine et la glucuronide-6-hydroxymélatonine. Chez l'homme la 6-sulfatoxymélatonine est surtout retrouvée dans les urines et la mesure de cette dernière permet de suivre la sécrétion de la MLT [118, 132].

La deuxième voie consiste en l'ouverture du cycle indolique. Celle-ci résulte d'une réaction d'oxydation sous l'effet d'une myéloperoxydase (MPO) [132-135] ou d'une indoleamine-2,3-dioxygénase (IDO) [119, 133]. L'intermédiaire formé, en l'occurrence la N₁-acétyl-N₂-formyl-5-méthoxy-kynurénine (AFMK), est instable et subit une déformylation pour conduire au composé plus stable la N₁-acétyl-5-méthoxy-kynurénine (AMK) [136]. Cette deuxième voie devient prépondérante dans les tissus pauvres en cytochrome P₄₅₀. Ainsi, 30% de la MLT circulante pourrait être dégradée par clivage du cycle [133].

La troisième voie se traduit par une oxydation de la MLT qui a lieu spontanément (sans l'aide d'une enzyme) sous l'action de radicaux libres pour conduire à la 3-hydroxymélatonine cyclique c3OHM laquelle est convertie en AMK [122].

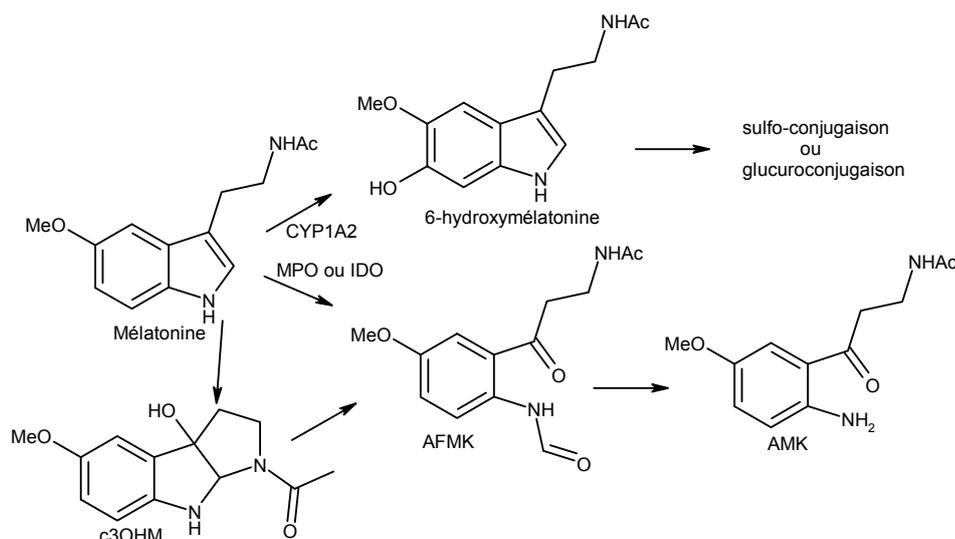


Schéma 28

Ces différentes voies métaboliques permettent d'expliquer le caractère antioxydant de la MLT : celle-ci ou ses métabolites AFMK et AMK sont capables de piéger les radicaux libres, les espèces oxygénées réactives (ROS) ainsi que les espèces nitro réactives. Cette propriété de la MLT lui confère un rôle régulateur dans le potentiel redox des mitochondries [132] lesquelles génèrent en permanence des ROS notamment au niveau de la chaîne respiratoire [122].

I.4 Interactions médicamenteuses

Le métabolisme hépatique fait intervenir le CYP1A2 d'où une interaction avec les médicaments inhibiteurs de ce cytochrome (fluvoxamine, cimétidine, ciprofloxacine, érythromycine et antidépresseurs tricycliques) ^[128]. Certains anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'ibuprofène et le naproxène réduisent la production de MLT.

II Les récepteurs mélatoninergiques

II.1 Découverte des récepteurs et nomenclature

Initialement, les études de caractérisation des sites de liaison de la MLT utilisaient la forme tritiée (³H-MLT) comme radioligand marqué permettant ainsi de localiser des sites de liaison dans de nombreux tissus notamment au niveau du cerveau de bovin ^[137] ou de la rétine du lapin ^[138]. L'introduction en 1984 d'un nouveau ligand radioactif, la 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine (2-[¹²⁵I]-MLT) ^[139], qui présente par rapport à la [³H]-MLT une meilleure stabilité a permis de localiser et de caractériser divers sites mélatoninergiques dans des tissus neuronaux et non neuronaux ^[140]. Deux types de sites ont été découverts : un de forte affinité (pM) appelé ML₁ et un de faible affinité (nM) appelé ML₂ ^[141].

En 1994, l'équipe de Reppert a cloné le premier récepteur mélatoninergique de type ML₁ chez le Xénope ^[142]. Deux autres sous types de ML₁ furent clonés chez l'homme. Les récepteurs humains sont alors appelés Mel_{1a}, Mel_{1b} alors que le récepteur du Xénope est appelé Mel_{1c} ^[143, 144]. En 1998 la nomenclature internationale IUPHAR désigne Mel_{1a} par MT₁ et Mel_{1b} par MT₂. Le site de faible affinité ML₂ prend le nom de MT₃ alors que le site Mel_{1c} qui n'a pour l'instant pas été mis en évidence chez les mammifères conserve son appellation originale.

II.2 Les récepteurs MT et leur structure

La très faible densité des récepteurs de la MLT rend leur étude difficile. En effet dans le noyau suprachiasmatique la densité est de 4fmol/mg soit 100 fois moins que pour les récepteurs de la sérotonine (5HT) dans les autres parties du cerveau ^[145].

Mel_{1c}

Mel_{1c} est le premier récepteur mélatoninergique identifié. Il fut cloné en 1994 à partir de mRNA de mélanophores de *Xenopus laevis* ^[142]. L'ADNc code pour une protéine de 420 acides aminés, 47424Da, présentant les caractéristiques de la super-famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) :

MT₁

En 1994, l'équipe de Reppert clona le récepteur MT₁ par PCR (polymerase chaine reaction) chez l'homme et le mouton ^[143]. Chez l'homme, ce récepteur est codé par le gène 4q35.1 ^[146], il est composé de 350 acides-aminés pour 39374Da et présente 60% d'homologie avec celui de la grenouille. C'est un RCPG présentant les particularités suivantes : le motif Asn-Arg-Tyr juste en aval du TM3, le motif Asn-Ala-Xxx-Xxx-Tyr dans le TM7, 2 sites de N-glycosylation dans la section N-terminale chez le mammifère ^[143]. En partie C-terminale,

est retrouvée la séquence Asp-Ser-Val, comparable au motif Asp-Xxx-Val présent dans les récepteurs aux benzodiazépines et qui active avec la *N*-oxide synthase neuronale ^[147].

MT₂

Le gène codant pour MT₂ a été cloné par une réaction de polymérisation de l'ARN (PCR) à partir de cellules provenant de la rétine où il est fortement exprimé et identifié au gène H7 décrit dans la librairie génétique humaine. C'est le gène 11q21-22n codant pour un RCPG de 362 acides aminés et de 40188Da ^[144].

MT₂ et MT₁ sont similaires sur plusieurs points : ils ont 55% d'homologie globale et 70% sur leurs domaines transmembranaires, on retrouve aussi le site de N-glycosylation, la séquence NRY après TM3 et Asn-Ala-Xxx-Xxx-Tyr dans TM7 (Figure 19). Enfin ils ont la même affinité pour la MLT ^[148].

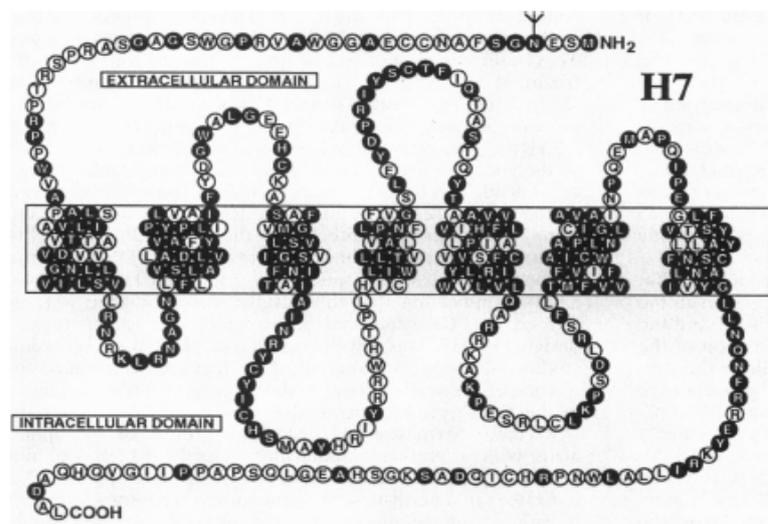


Figure 19 : Récepteur MT₂ codé par le gène H7 ^[144]

MT₃

Le site de faible affinité ML₂, appelé par la suite MT₃, fut mis en évidence dès 1988 mais contrairement à MT₁ et MT₂, il n'a pas été cloné, si bien que sa nature et son rôle sont demeurés longtemps inconnus. Ce n'est qu'en 2000 que Nosjean ^[149] isola le récepteur MT₃ et l'identifia comme étant une quinone réductase de type 2 (QR₂). L'identité de MT₃ fut confirmée par une étude menée sur des souris n'exprimant pas l'enzyme QR₂, ces dernières ne présentant pas le site de fixation MT₃ ^[150].

QR₂ est une enzyme de 26kDa isolée pour la première fois en 1962 ^[151]. C'est une quinone réductase, autrement dit, elle agit sur le potentiel redox des cellules où elle est exprimée, le principale cosubstrat réducteur étant le NADH ^[152].

La MLT ou son précurseur *N*-acétylsérotonine se lie à MT₃ mais la vitesse d'association / dissociation est trop élevée dans les conditions usuelles pour permettre de déterminer l'affinité de la MLT, c'est pourquoi les mesures sont réalisées à 4°C ^[149].

II.3 Localisations des MT

La très faible densité des récepteurs MT (5 fmol/mg protéine en moyenne) rend leur localisation difficile dans les tissus. La première méthode consiste à détecter les récepteurs dans les tissus grâce à des ligands radiomarqués : la 2-[¹²⁵I]-MLT et la [³H]-MLT [140, 142, 153]. Cependant cette méthode n'est pas toujours suffisamment sensible et ne permet pas de détecter les récepteurs MT₂ [154]. Par exemple : des souris déficientes en récepteur MT₁ (-/-) ne présenteraient aucun site de liaison dans le cerveau alors que les souris déficientes en récepteur MT₂ (-/-) présenteraient les mêmes sites de fixation qu'une souris normale [155, 156]. De plus, il n'est pas possible de distinguer pharmacologiquement ces deux récepteurs du fait de l'absence d'agoniste réellement sélectif. Ainsi, la présence du récepteur MT₂ dans le noyau suprachiasmatique (NSC) a longtemps été ignorée, et il était admis que l'effet de la MLT sur le cycle circadien était uniquement lié à l'activation du récepteur MT₁.

Une autre méthode, la PCR qui consiste à détecter et à amplifier l'ARNm codant pour les récepteurs, a permis de distinguer l'expression de MT₁ et MT₂ dans le cerveau. Toutefois cette méthode n'est pas toujours assez sensible pour détecter la présence de MT₁ et de MT₂ dans le NSC humain [143, 157] ou du rat [144]. Les tissus fœtaux sont plus denses en récepteurs ce qui a permis de mettre en évidence la présence de MT₁ par cette méthode [143].

Une méthode immunologique permet de détecter des séquences d'ARNm marqués par la digoxigénine. Cette méthode a permis de mettre en évidence pour la première fois la présence de MT₁ et MT₂ dans le NSC de la souris et du rat [154, 158].

	MT₁	MT₂	MT₃	Références
Rat	PT et le NSC, artère de la queue	NSC		[144, 158-160]
Souris	Aires limbiques (contrôle des émotions) NSC	Cerveau NSC	Cerveau	[154-156, 161]
Hamster	PT et le NSC les noyaux paraventriculaires du thalamus	Inexistant chez le hamster de Sibérie	L'hypothalamus, l'hippocampe, le thalamus, le cortex frontal, les poumons, le rein, le foie, l'intestin	[120, 143, 149, 161-163]
Homme	Cerveau, la rétine et l'hippocampe, la pars tuberalis, le noyau paraventriculaire, le NSC, cerebellum, cortex	Rétine, le NSC, faible densité dans le cerveau et l'hippocampe	Les muscles squelettiques, rein, le foie, le cœur, une faible expression dans le cerveau et le pancréas, absent du placenta faiblement exprimé dans les érythrocytes	[120, 143, 152, 157]

Tableau 8 : Localisation des récepteurs MT chez quelques mammifères

II.4 Régulation des récepteurs et l'horloge biologique

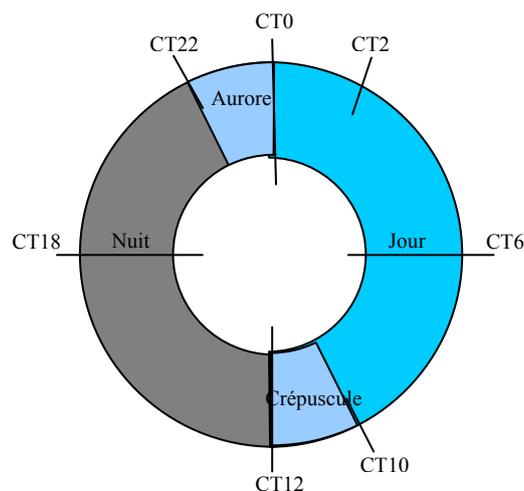


Figure 20 : temps circadien (CT) en phase avec l'heure du jour

In vitro et in vivo, la mélatonine inhibe l'activité neuronale du noyau suprachiasmatique quand elle est administrée à CT10 (au crépuscule) et à CT23 (à l'aurore) (Figure 20), au contraire, elle n'a aucun effet si elle est administrée à CT6 (en milieu de journée) [164]. La réponse à la MLT est donc dépendante de l'heure d'administration, ce qui implique une régulation circadienne de ses sites d'actions. L'exposition des récepteurs MT_1 et MT_2 à la MLT provoque, d'une part leur inactivation [165] et d'autre part, réduit leur nombre par un mécanisme d'internalisation [159, 161, 166]. Ce dernier effet est dépendant de la dose et du temps d'exposition. Ainsi, *in vitro*, des concentrations de 300pM et de 10nM induisent une diminution réversible en 8h et en 24h respectivement [159]. Une partie est redirigée à la surface cellulaire alors que l'autre est métabolisée. Le retour au nombre initial de récepteur est donc en partie dépendant de la synthèse. Plus la concentration en MLT est élevée, plus le nombre de récepteurs dégradés est important et, par conséquent, plus il faut de temps pour un retour aux conditions initiales. Après une nuit de sécrétion, une journée est nécessaire pour retrouver un nombre de récepteurs suffisant. Cette observation explique pourquoi l'effet de la mélatonine sur l'ajustement de l'horloge interne est différent selon l'heure de la journée.

II.5 Transduction du signal

La transduction du signal après activation des récepteurs MT_1 et MT_2 est complexe et controversée [167].

MT_1

La MLT, à travers l'activation de MT_1 , induit plusieurs réponses cellulaires qui sont transmises par des protéines G sensibles à la toxine Pertussine (PTTX) : Gi_2 et Gi_3 [120, 143, 168-172] ou insensible à la PTTX [120, 170, 171]. Il s'en suit une diminution de l'activité de la (protéine kinase A) PKA et d'AMPc, l'activation de la protéine kinase C (PKC), l'ouverture des canaux ioniques et la mobilisation du calcium intracellulaire. C'est l'entrée de Ca^{2+} et la sortie de K^+ qui conduisent à l'hyperpolarisation de la membrane cellulaire.

Le récepteur MT_1 présente une activité constitutive qui a été mise en évidence par l'utilisation d'un agoniste inverse, en loccurence le Luzindole [171-173]. Enfin, il existe sur MT_1

deux sites de phosphorylation par une PKC, ce qui suggère la possibilité d'un contrôle en retour qui aurait pour conséquence la désensibilisation du récepteur^[172].

MT₂

Tout comme MT₁, MT₂ est un récepteur couplé à une protéine Go ou Gi sensible à la PTTX qui provoque l'inactivation d'AMPc, l'activation de la PKC et la mobilisation du Ca²⁺ intracellulaire^[144, 159, 171, 172, 174].

MT₃

Contrairement aux deux précédents, MT₃ n'est pas un RCPG mais l'enzyme QR₂ présent dans les cellules^[149]. Les quinones sont très abondantes dans l'organisme mais leur réduction d'un électron par les CYP réductase génère des semiquinones instables conduisant à la formation de ROS. QR₁ et QR₂ permettent de réduire les quinones en hydroquinones plus stables^[122]. Ces dernières peuvent alors être conjuguées par le glutathion ou l'acide glucuronique puis sont rapidement excrétées. Cependant, si le rôle de QR₁ dans la détoxification est bien établi, ce n'est pas le cas pour QR₂ dans la mesure où son implication n'a pas été prouvé avec certitude^[152].

III Activité biologique

La quantité de MLT varie d'un individu à l'autre, la sécrétion est élevée chez certains (54-75 pg/ml), faible chez d'autres (18-40 pg/ml)^[121], mais dans tous les cas elle est constante chez chaque individu.

III.1 Propriété chronobiotique

Le rythme circadien est certes sous le contrôle de l'horloge biologique *via* le NSC situé dans l'hypothalamus^[164] mais il est aussi régulé par la lumière extérieure qui empêche la sécrétion de MLT^[118, 121, 127, 175]. En corollaire, les individus isolés du rythme extérieur (personnes aveugles, nuit polaire) suivent un rythme autonome dépendant uniquement du NSC et dont la période est consolidée par la production de MLT. La période circadienne intrinsèque (τ) est en moyenne de 24h10^[176, 177] mais certaines personnes présentent une période soit plus courte soit plus longue. L'administration de MLT permet alors de resynchroniser l'horloge biologique avec l'heure réelle^[118, 121, 175, 178]. Ainsi la MLT n'est pas à l'origine du rythme biologique mais elle permet son ajustement sur le rythme extérieur. De plus la MLT n'a pas la même importance chez toutes les espèces^[120] : chez les mammifères et l'homme notamment, elle n'est pas indispensable au rythme biologique et agit en complément d'autres facteurs tels que la posture (allongé / debout) et l'exposition à la lumière.

Chez l'homme, l'administration de MLT a un effet variable selon l'heure (Figure 21)^[120, 122, 165, 175, 179]. Prise en fin d'après midi, à CT10 elle provoque une avancée du cycle^[127, 154, 179], à CT6 elle n'a pas d'effet^[164], à l'aurore CT22-2, elle induit le plus souvent un retard^[127, 154, 179, 180] mais elle peut aussi induire une avancée^[164, 181] ou bien être sans effet. Ce dernier cas pourrait s'expliquer par une forte production de MLT pendant la nuit causant ainsi une désensibilisation des récepteurs^[159].

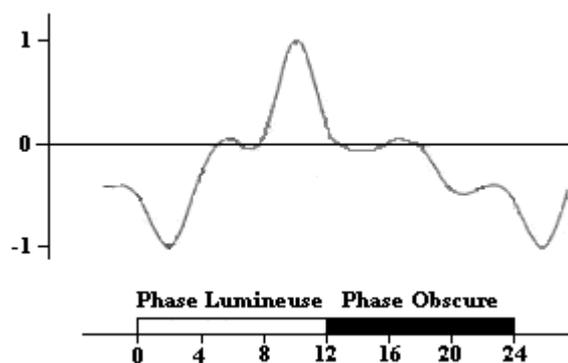


Figure 21 : Modification du cycle circadien en fonction de l'heure d'administration de la mélatonine

La réponse à la mélatonine est donc fonction de la phase circadienne dans laquelle se situe l'individu à qui elle est administrée. Par ailleurs, les conditions extérieures comme la lumière, l'auto sélection de l'heure du coucher ainsi que la posture de l'individu sont autant de raisons qui peuvent diminuer son action. Au contraire, l'administration au bon moment du cycle alors que le sujet est allongé et dans l'obscurité est efficace ^[118, 175].

La MLT agit directement sur le NSC pour entraîner le rythme et l'utilisation d'antagonistes des récepteurs MT a permis d'identifier le récepteur responsable de l'effet chronobiotique ^[154, 156, 158, 181]. L'utilisation du luzindole, un antagoniste des récepteurs MT₁ et MT₂, et du 4-P-PDOT, un antagoniste sélectif de MT₂, a permis de montrer que l'effet chronobiotique de la MLT est due à l'activation des récepteurs MT₂ situés sur le NSC. Cependant MT₂ est le plus sensible à CT10 et CT23 or à ces heures le taux de MLT endogène est très faible en revanche, est possible que ce récepteur ait une importance sur le rythme saisonnier. Entre CT12 et CT15, l'activation neuronale du NSC diminue ceci est dû à l'activation de MT₁ ^[118, 154, 155, 181, 182].

III.2 Propriété sur la régulation saisonnière et humorale

La régulation du rythme saisonnier est sans doute le principal rôle de la MLT chez les mammifères ^[162, 175]. En effet la quantité de MLT produite n'est pas la même selon que les nuits sont courtes ou longues ce qui influence le rythme saisonnier des individus (l'hibernation, l'alimentation, la dépense énergétique, le stockage des graisses, la distribution des tissus adipeux, etc). De plus, chez les ruminants, la production de certaines hormones, telles que la prolactine ou la GnRH (Gonadolibérine ou Gonadotropic realising hormon), suivent des variations saisonnières modifiant ainsi le comportement de la reproduction.

La présence des récepteurs mélatoninergiques sur l'hypothalamus, sur les nerfs innervant les tissus adipeux et dans le noyau paraventriculaire semble indiquer que la MLT intervient dans le contrôle de la température et de la masse corporelle des mammifères ^[120, 122].

III.3 Propriété hypnotique

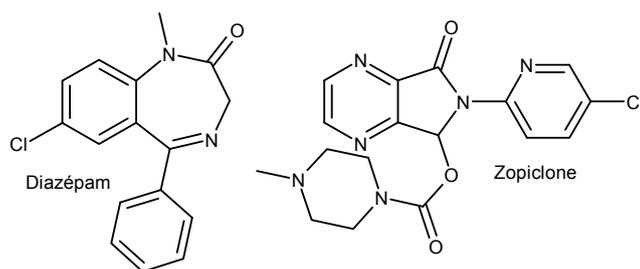


Figure 22

Les benzodiazépines (BDZ) comme le diazépam (Valium®) (Figure 22) agissent sur les récepteurs GABA ce qui leur confère des propriétés hypnotique et anxiolytique et provoque une altération de la vigilance. La MLT, quant à elle, se caractérise par sa propriété hypnotique, à induire le sommeil quand elle est administrée le soir. De plus, la présence de récepteurs dans les aires limbiques suggère une action anxiolytique ^[183]. Cependant, le mécanisme d'action de la MLT et ses effets neurologiques sont différents des hypnotiques ^[184]. Tout comme le Zopiclone (Imovane®), elle présente un effet inducteur de sommeil, en améliore sa qualité par contre elle n'en modifie pas la durée et n'altère pas la vigilance. Enfin son effet sédatif n'est efficace que le soir ^[128]. De plus sa nature anxiolytique est contestée puisque qu'elle est inexistante dans certains tests ^[185].

Néanmoins il existe une interaction entre la MLT et le système GABA puisque une forte administration de MLT, d'une part, accroît le renouvellement de ce récepteur dans l'hypothalamus, le cortex cérébral et le cervelet ^[128, 186] et, d'autre part, semble potentialiser l'effet des anxiolytiques ^[187]. En revanche elle ne permet pas à elle seule l'inhibition du système GABA.

III.4 Troubles du comportement et dépression

La perte du récepteur MT₁ chez des souris entraîne un déficit moto sensoriel, des modifications du comportement et l'apparition de certains signes de schizophrénie ^[186]. Chez l'homme, si le lien entre la mélatonine et la schizophrénie est faible et contradictoire, son effet néfaste a été démontré lors des troubles affectifs saisonniers pendant lesquels sa production augmente ^[186].

Le taux de MLT diminue durant la dépression et augmente après traitement par des antidépresseurs. L'administration de MLT ne semble pas entraîner d'effet anti-dépresseur ^[122, 188, 189] mais elle présente un effet synergique avec les IMAO (inhibiteurs des monoamines oxydases) et les antidépresseurs tricycliques ^[186]. La MLT semble avoir un effet bénéfique dans la dépression associée à une perturbation du rythme ^[190].

III.5 Propriétés sur la rétine

L'activation de MT₂ inhibe la libération de DA (dopamine) par la rétine ^[117, 141, 153]. La MLT régule les fonctions visuelles chez le lapin ^[154] et la carpe ^[191] ce qui provoque

l'adaptation de la rétine à l'obscurité (vision de nuit). Cette propriété sur la rétine est utilisée pour l'étude de l'efficacité in vivo des ligands du récepteur MT_2 ^[192].

Il a été montré aussi que durant la nuit son action sur le site MT_3 provoque une diminution de la pression intra oculaire. Les agonistes du site MT_3 sont donc de bons candidats pour le traitement de maladies telle que le glaucome ^[193].

III.6 Propriétés oncostatique et antioxydant

L'activité oncostatique est assez controversée, il semble néanmoins que la MLT aurait un effet bénéfique dans les carcinomes ovariens et de l'endomètre, les mélanomes, le cancer de la prostate et de l'intestin. Par ailleurs elle bloque la métabolisation de l'acide linoléique en acide 13-hydroxyoctadecadiénoïque qui est mitogène ^[122]. Enfin, l'exposition à la lumière pendant la nuit constituerait une augmentation du risque de cancer ^[118, 194, 195].

L'effet antioxydant de la MLT apparaît à des concentrations élevées (1 μ M à 100mM) bien supérieures aux concentrations physiologiques (10 à 400pM) ^[122]. Plusieurs maladies neurodégénératives comme l'Alzheimer sont la conséquence du stress oxydant, or dans certains modèles la MLT présente un effet bénéfique pour ces pathologies ^[122].

III.7 Autres propriétés de la MLT

La MLT possède de nombreuses actions dans l'organisme (

Figure 23). Elle stimule la sécrétion de bicarbonate par la muqueuse et présente un rôle antioxydant dans l'intestin ainsi que dans la bile. Elle agit sur le remodelage osseux par une régulation des ostéoblastes et des ostéoclastes ^[122]. Elle intervient dans la stimulation du système immunitaire en provoquant la formation de lymphocytes CD4, la production de cytokines et d'interleukines ^[122, 128]. Elle semble avoir un effet sur la régulation de la pression artérielle notamment par un mécanisme central contrôlant le système nerveux autonome. Il est donc probable que la MLT induise une diminution de la pression artérielle au même moment où elle induit le sommeil ^[122]. Enfin elle est rapportée comme étant un bon antalgique notamment sur la migraine. Cet effet est dose-dépendant et est lié à l'activation de MT_2 dans le système nerveux central ^[196]. La toxicité de la MLT étant très faible, de fortes doses pourraient être administrées en vue de traiter la douleur.

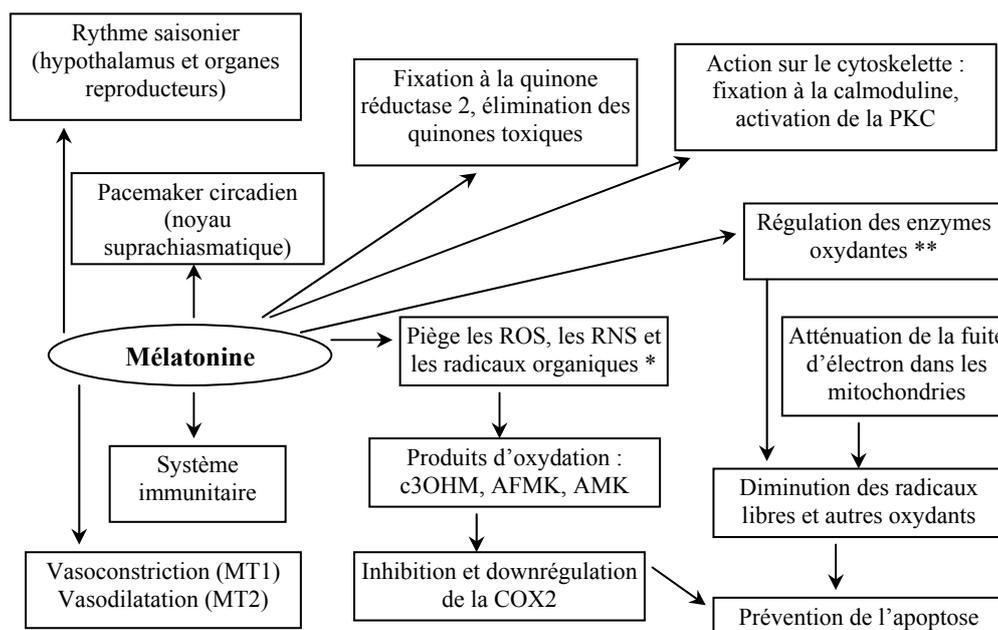


Figure 23 : Les principales actions de la MLT.

AFMK : N1-acétyl-N2-formyl-5-méthoxykynuramine ; AMK : N1-acétyl-5-méthoxykynuramine ; c3OHM : 3-hydroxymélatonine cyclique ; ROR α , RZR β : récepteur nucléaire ; ROS : espèces oxygénées réactives ; RNS : espèces nitrées réactives ; PKC : protéine réactive C ; *•OH, CO₃, O₂(1 Δ g), O₃, •NO, •NO₂, ONOO ; **Up-régulation des enzymes antioxydantes et down-regulation des enzymes pro-oxydante

III.8 Intérêt thérapeutique

La première indication de la MLT repose sur ses propriétés chronobiotiques. Elle peut être utilisée en cas de rythme altéré, comme chez des personnes qui présentent une dépression, qui ont un syndrome de sommeil reporté, qui sont soumis à un stress permanent, qui ont un travail décalé (de nuit) ou qui sont fatiguées suite à un décalage horaire [122, 127, 154, 175, 197]. Bien que davantage de recul soit nécessaire, chez une personne aveugle un traitement à vie peut être envisagé car à ce jour aucun effet toxique ou d'accoutumance n'a été observé au long cours [127, 175].

La production de MLT diminue avec l'âge, accompagnée d'un sommeil plus difficile, de réveils fréquents pendant la nuit et d'un rythme perturbé. Par contre la réponse à son administration reste inchangé et améliore la qualité du sommeil [121, 175, 198]. Il est possible aussi qu'elle puisse prévenir l'altération des vaisseaux cérébraux [190]. Le Ramelton (tak-375), un agoniste sélectif des récepteurs MT₁ et MT₂ est à l'étude pour le traitement de l'insomnie et le désordre du sommeil [121].

L'Agomélatine (Valdoxan®), agoniste MT₁-MT₂ et antagoniste 5-HT_{2c} [189, 199], a obtenu, en novembre 2008, l'AMM pour le traitement de la dépression majeure. Ses propriétés antidépressives sont liées à l'inhibition du récepteur 5-HT_{2c} tandis que son action sur les récepteurs MT améliore la qualité du sommeil (souvent altérée lors d'un traitement par antidépresseur).

Enfin l'administration de MLT semble avoir un effet bénéfique dans l'évolution de certains cancers dont le carcinome rénal métastatique, l'hépatocarcinome, le cancer du poumon et le cancer du sein [122, 128].

IV Relation structure-activité

IV.1 Données cinétiques

L'étude de l'affinité d'un ligand est menée sur des cellules surexprimant spécifiquement un des récepteurs MT₁ ou MT₂, le plus souvent CHO (cellules d'ovaire de hamster) et HEK (cellules embryonnaires de rein humain), en présence d'un radioligand : la [¹²⁵I]-MLT ou la [³H]-MLT (Tableau 9) [171]. L'utilisation de ces deux radioligands conduit à des résultats similaires cependant la [¹²⁵I]-MLT possède une faible constante de dissociation et donc nécessite du temps pour permettre de mesurer l'affinité à l'équilibre [140] c'est pourquoi Kennaway conclut que ce n'est pas un ligand approprié [200].

L'activité d'une structure traduit sa capacité à induire une réponse intracellulaire, l'une des méthodes utilisée pour quantifier cette réponse est la mesure du pourcentage d'inhibition de la formation d'AMPC induite par la forskoline (Tableau 10).

Composés	MT ₁ pKi		MT ₂ pKi	Ki (MT ₁) / Ki (MT ₂)
	¹²⁵ I-MLT	³ H-MLT	³ H-MLT	
2-I-MLT	10,57	10,55	9,87	0,2
MLT	9,67	9,93	9,65	0,5
S20098	9,82	10,09	10,23	1,4
Luzindole	6,21	6,61	7,63	10,7

Tableau 9 : Affinités d'analogues de la MLT comparés à [¹²⁵I]-MLT et [³H]-MLT sur les récepteurs MT₁ et MT₂

Composés	MT ₁			MT ₂			AR1/AR2
	.pEC50	AR1	Emax	.pEC50	AR2	Emax	
2-I-MLT	11	0,03	82	10	0,5	76	0,07
MLT	9,5	1,0	81	9,7	1,0	65	1,0
S20098	9,4	1,4	82	10,3	0,3	72	4,7

Tableau 10 : Activité des agonistes des récepteurs MT exprimés sur CHO

AR = activité relative (rapporté à la MLT), Emax réponse maximum exprimé en pourcentage d'inhibition de l'AMPC stimulé par la forskoline

IV.2 Les pharmacophores de la MLT

Plusieurs études ont permis d'identifier les groupements méthoxy et acétamide comme étant les éléments structuraux nécessaires à la reconnaissance des récepteurs MT₁ et MT₂ tandis que le noyau indolique joue un rôle de tenseur, imposant une certaine distance entre le groupement méthoxy et la chaîne latérale N-éthylacétamide [201, 202]. La structure la plus simple est une phénylalkylamide laquelle conserve une très bonne affinité, de 5,5nM [203, 204].

Le groupement acétyle a un rôle essentiel dans l'affinité pour le récepteur. Ainsi la disparition de l'acétyle conduit à une structure sans affinité pour MT₁ et MT₂, tandis que son remplacement par une chaîne allant de CH₃ à C₃H₇ accroît l'affinité, une chaîne plus longue réduit l'affinité. La présence d'un cyclopropyle conduit à un composé 200 fois plus affin tandis qu'un phényle présente peu d'affinité. Ces résultats indiquent que l'amide s'insère dans une petite poche hydrophobe du récepteur [204-211]. Enfin, la substitution par un ester décroît l'affinité.

Le groupement méthoxy est responsable de l'activité intrinsèque et sa suppression conduit à la formation d'antagonistes. De plus son remplacement par un hydroxyle, ou un halogène réduit fortement l'affinité [204, 206, 212, 213].

IV.3 Substitutions sur le noyau aromatique

Le NH indolique n'a pas de rôle particulier et peut être substitué par un méthyle sans que soient modifiées l'affinité ou l'activité [214, 215].

La substitution en position 2 par un phényle permet d'augmenter l'affinité pour MT₁ ou MT₂ tandis qu'un benzyle diminue l'affinité pour MT₁ [206, 214, 216, 217].

IV.4 Déplacement de la chaîne latérale

Si la chaîne latérale est placée sur l'azote indolique, la structure conserve son activité à condition que le méthoxy soit placé en C6 afin de retrouver la distance MeO-NHAc. Par ailleurs la substitution de la position C2, notamment par des groupements électroattracteurs, augmente l'affinité ce qui s'expliquerait par l'existence d'un deuxième site de fixation autour de C2 [204, 218-220].

Si la chaîne latérale est déplacée en C2, les structures présentent une activité agoniste partielle MT₁. Le déplacement du méthoxy en C4 permet d'augmenter l'affinité tandis qu'en C5 il produit des antagonistes de faible affinité [204, 218, 221]. La substitution du NH indolique par un phényle augmente l'affinité tandis qu'un benzyle la fait chuter [222].

IV.5 Restriction conformationnelle de la chaîne latérale

La chaîne latérale peut être rigidifiée par formation d'un cycle supplémentaire. Des tricycles ont été réalisés à partir des séries indolique et naphthalène. L'effet est variable selon les structures mais globalement l'affinité n'est pas améliorée [204]. Pour être active, la structure doit présenter une semi-flexibilité sur la chaîne latérale. Par ailleurs la sélectivité MT₁/MT₂ n'est pas affectée par la rigidification.

En série tétrahydrophénalène, la présence d'un deuxième méthoxy en ortho de la chaîne augmente significativement l'affinité [223-225]. Ceci prouve la présence d'un autre site de liaison sur le récepteur. Les séries tétrahydroanthracène et tétrahydrophénantrène présentent une plus faible affinité [224].

Le (-)-N-acétyl-4-aminométhyl-6-méthoxy-9-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazole ((-)-AMMTC) présente une chaîne incorporée dans un cycle à six carbones. Son affinité et son activité sur les récepteurs MT sont proches de la MLT, par contre son énantiomère est 130 fois moins affiné et 230 fois moins actif [226, 227]. D'autres analogues indoliques présentent des affinités variables selon la taille du cycle, en effet ce dernier conditionne l'orientation spatiale de la chaîne et détermine l'affinité pour les récepteurs MT [226].

La connaissance de la configuration active de la MLT et de l'arrangement spatial entre les différents groupes pharmacophores est fondamentale pour élucider la topographie 3D du site actif du récepteur et pour réaliser un screening des structures actives. Une étude CoMFA menée sur plusieurs ligands des récepteurs MT montre que, dans leur conformation active, la chaîne et le méthoxy sont orientés du même côté du noyau aromatique (Figure 24) [228, 229].

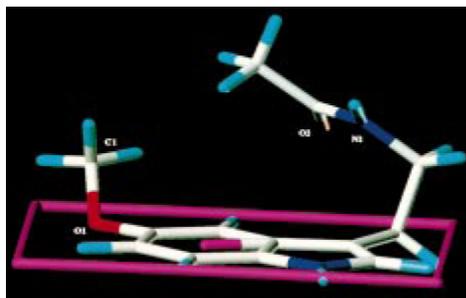


Figure 24 : Pharmacophores de la MLT ^[228].

Caractéristiques : la hauteur de l'azote de la fonction amide et du carbone du méthoxy au-dessus du cycle aromatique (2,4Å et 1,1 Å), la distance entre l'oxygène du méthoxy et la fonction amide (l'azote 5,5Å et l'oxygène 5,1Å), la distance séparant le centre du phényle de l'azote de la fonction amide (4,2Å) et du carbone du méthoxy (3,6Å)

IV.6 Remplacement du noyau aromatique

Le cycle indole présente essentiellement un rôle d'espaceur entre le méthoxy et le groupement amide, il a donc été remplacé dans de nombreuses études par d'autres cycles aromatiques. Ces nouvelles structures ont permis d'approfondir les études de RSA, ont ouvert la voie à des ligands présentant une sélectivité entre MT₁ et MT₂ et ont permis de modéliser les sites actifs de ces récepteurs.

Le benzofurane est un bioisostère de l'indole pour l'activité mélatoninergique. Les affinités sont très proches est les pharmacomodulations conduisent à des résultats identiques ^[204, 209, 215]. De même, l'indole peut être remplacé par un naphthalène (Agomélatine) ^[208-211], une quinoléine ^[230], un indane ^[204, 231-233], un benzothiophène ^[234], une furopyridine ^[235] ou une pyrrolopyridine ^[236]. Par contre les benzimidazoles présentent une forte diminution de l'affinité ^[209].

Les tétralines sont des naphthalènes dont un des cycles est réduit. Ces produits conservent l'affinité et le caractère agoniste de l'Agomélatine. C'est dans cette famille que l'on retrouve les ligands les plus sélectifs pour MT₂ ^[204, 237].

V Recherche de ligands des récepteurs MT

La recherche de ligands a eu pour premier objectif de distinguer pharmacologiquement MT₁ et MT₂. Parmi les agonistes testés, peu ont une sélectivité supérieure à 100 ce qui ne permet pas de différencier les deux récepteurs dans des tissus ^[192]. La sélectivité est meilleure parmi les antagonistes ainsi le 4-P-CADOT, le 4-P-ADOT et le 4-P-PDOT sont respectivement 360, 330 et 310 fois plus affins pour MT₂ que pour MT₁ ^[192]. Le Luzindole n'est pas réellement sélectif, le rapport d'affinité n'étant que de 16.

V.1 Les ligands sélectifs de MT₁

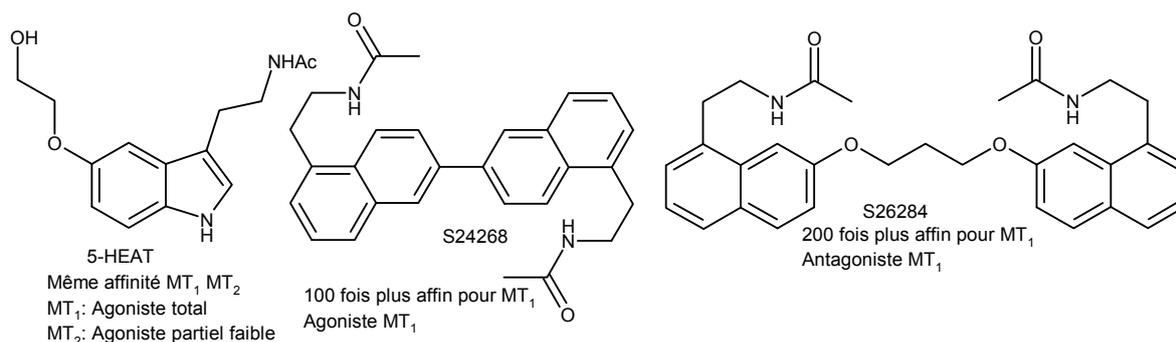


Figure 25 : Exemples d'agonistes sélectifs du récepteur MT₁

5-HEAT

C'est un dérivé de la MLT où le méthoxy est remplacé par un groupement hydroxyéthoxy (Figure 25). Il présente la même affinité pour MT₁ et MT₂ mais c'est un agoniste total sur MT₁ et un agoniste partiel de faible activité sur MT₂ [204, 221]. Cette différence est due à la modification en 5, en effet MT₁ est peu sensible à la nature de l'alkoxy alors que MT₂ requiert un méthoxy.

Ligands dimériques

La synthèse de dimères symétriques, notamment en série binaphtyle, a montré une sélectivité intéressante pour le sous type MT₁. Ainsi, le composé S24268 est un agoniste 100 fois plus affin pour MT₁ [148].

Plusieurs homologues du composé S26284 présentant des bras espaceurs de longueur variables ont été testés. La sélectivité est la meilleure pour une longueur de trois carbones, et elle ne cesse de décroître au fur et à mesure que la chaîne s'allonge. Avec un bras de dix carbones, le ligand ne présente aucune sélectivité et une affinité comparable à l'Agomélatine. Ce dernier cas suggère l'existence de récepteurs homodimériques [238].

En résumé, la sélectivité MT₁ est essentiellement liée à la modification du groupement en 5, soit par la formation d'un alkoxy encombrant [148, 216] soit par la formation d'un dimère [148, 238]. La modification de la fonction amide ne permet pas de faire gagner en sélectivité pour MT₁.

V.2 Ligands sélectifs MT₂

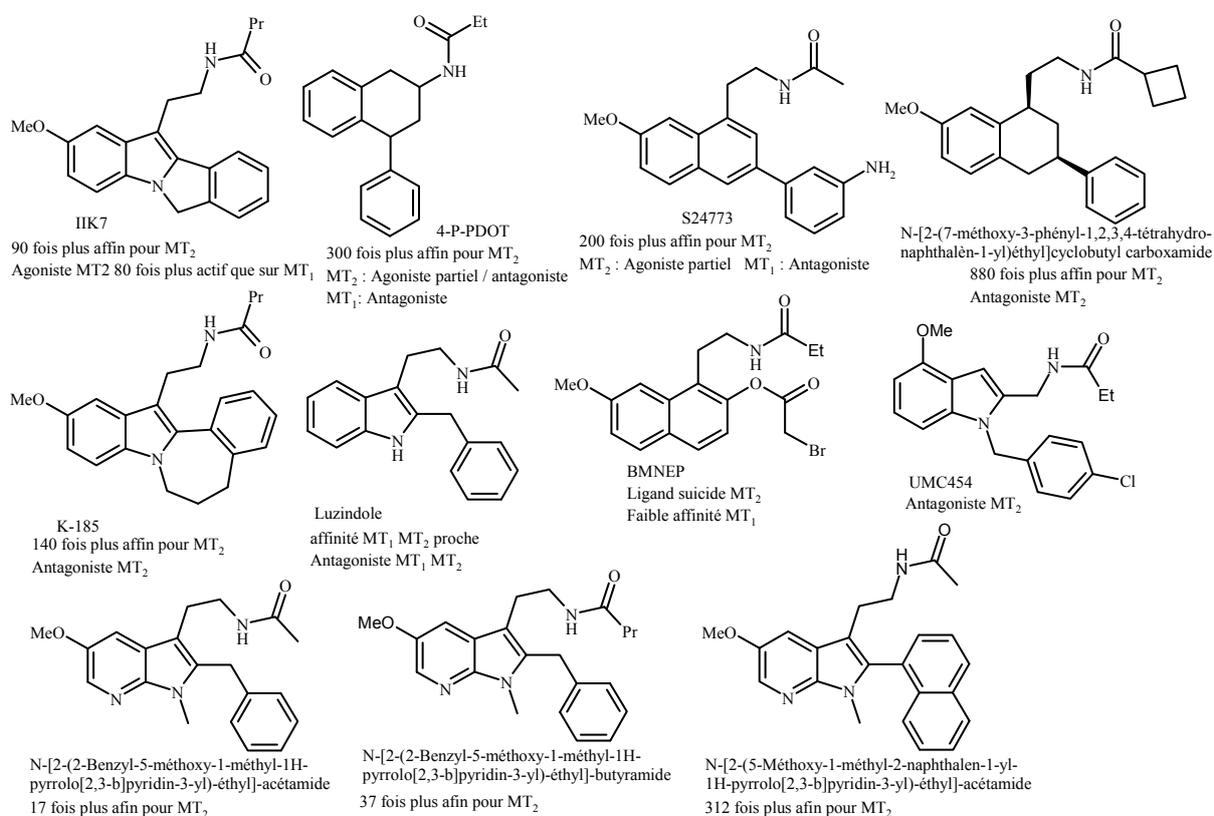


Figure 26 : Exemples de ligands sélectifs du récepteur MT₂

Pour les agonistes, un acyle présentant une taille supérieure à trois carbones fait chuter l'affinité. Pour les antagonistes, au contraire, des groupements plus volumineux sont tolérés. De plus certains antagonistes présentent un groupement méthoxy, élément responsable de l'activation du récepteur (Figure 26). Ce qui suggère que ces ligands (S24773, K185 et dérivé tétrahydronaphtalène) n'ont pas le même site d'interaction que les agonistes ^[239].

MT₂ présente une poche hydrophobe permettant une interaction avec des ligands présentant un cycle aromatique dans un plan différent de l'indole et plus particulièrement dans la région couvrant les positions 1 et 2 ^[215, 216, 221, 240, 241]. Cette interaction augmente l'affinité pour MT₂ mais en même temps diminue son activation conduisant à des antagonistes. Cette poche est spécifique à MT₂ car MT₁ présente un encombrement stérique au même endroit. Ceci permettrait donc de différencier pharmacologiquement les deux récepteurs. Ainsi, la substitution de l'amine indolique par un groupement phényle diminue l'affinité sur les deux récepteurs tandis qu'un benzyle se place dans la poche lipophile de MT₂ ce qui conserve l'affinité pour ce récepteur mais supprime l'activité. Cette constatation a conduit à l'élaboration de composés tricycliques antagonistes sélectifs de MT₂ ^[240].

IKK7 et K-185

Les 6H-isoindolo[1,2-*a*]indoles présentent une faible sélectivité MT₁ / MT₂, la substitution de l'azote indolique est bien tolérée par MT₁ et conduit à des agonistes. La meilleure

sélectivité est obtenue pour le composé IIK7 grâce à la chaîne propyle qui augmente l'affinité pour MT₂ [242].

K-185 est un 6,7-dihydro-5H-benzo[*c*]-azépine[2,1-*a*]indole, l'encombrement de l'azote indolique diminue fortement l'affinité pour MT₁ alors que l'affinité pour MT₂ est conservée (sélectivité de 140). Là encore la chaîne propyle permet d'augmenter l'affinité pour MT₂ ce qui fait de ce ligand un bon antagoniste [242].

Le Luzindole

Le Luzindole est un dérivé de la MLT dépourvu de méthoxy ce qui en fait un antagoniste compétitif [117]. Malgré la présence d'un benzyle en position 2 il présente peu de sélectivité MT₁ / MT₂, il ne permet donc pas de différencier pharmacologiquement les deux récepteurs [158, 174]. Par contre dans certaines études il présente un effet agoniste inverse sur MT₁ [171].

Le 4-P-PDOT

Il appartient au groupe des tétralines et présente une affinité pour MT₂ 300 fois supérieure à MT₁ [171, 174]. La suppression du groupement méthoxy fait attendre une activité antagoniste. In vitro c'est un agoniste partiel MT₂ avec une activité intrinsèque relative de 0,37 (37% de l'activation maximale provoquée par MLT) [171, 174] par contre les études menées in vivo démontrent un effet antagoniste sur MT₂ [158, 192]. L'origine de cette différence pourrait provenir de la faible densité de récepteur dans les tissus qui ne permet pas de détecter la faible activation du récepteur. Donc dans les conditions physiologiques 4-P-PDOT est considéré comme un antagoniste sélectif de MT₂.

La N-[2-(7-méthoxy-3-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)éthyl]cyclobutyl carboxamide

La sélectivité MT₁ / MT₂ : l'introduction d'un phényle et de la chaîne latérale en configuration *cis* permet d'augmenter la sélectivité pour MT₂. Le cyclobutylamide augmente le caractère antagoniste. Avec une sélectivité de 800 c'est un des antagonistes les plus sélectifs à ce jour.

S24773

C'est un dérivé de l'Agomélatine qui présente une activité antagoniste sur MT₁ et agoniste partiel pour MT₂. Le phényle en position 3 crée une sélectivité MT₁ / MT₂ qui est accrue par la présence de l'amine laquelle, en effet, réduit fortement l'affinité pour le récepteur MT₁ [148].

BMNEP

Il est issu de l'Agomélatine. La présence d'une chaîne bromoacétyle en position 2 confère d'une part une faible affinité pour le récepteur MT₁ mais surtout permet l'alkylation au récepteur MT₂ dans sa poche hydrophobe. Ce composé est donc tout indiqué pour permettre l'étude de ce dernier [243].

UCM 454

C'est un analogue de la MLT présentant un caractère antagoniste sélectif MT_2 [221, 241]. La sélectivité pour MT_2 est conférée par la présence du benzyle en 1, tandis que l'emplacement du MeO renforce le caractère antagoniste sans modifier l'affinité.

Dérivés du 7-azaindole

Comme pour le Luzindole, la présence d'un benzyle en position 2 ne suffit pas pour créer suffisamment de sélectivité entre MT_1 et MT_2 , malgré la présence d'une fonction butyramide. En revanche, la substitution de ce sommet par un naphthyle augmente radicalement la sélectivité [244].

De nombreux autres des ligands sélectifs de MT_2 ont été décrits notamment par ouverture de cycle des ligands MT_2 ce qui diminue la sélectivité [245].

V.3 Ligand MT_3

Le récepteur MT_3 étant l'enzyme QR_2 , le site de liaison à la MLT est très différent de celui de MT_1 et MT_2 , il est donc beaucoup plus aisé de déterminer des ligands sélectifs.

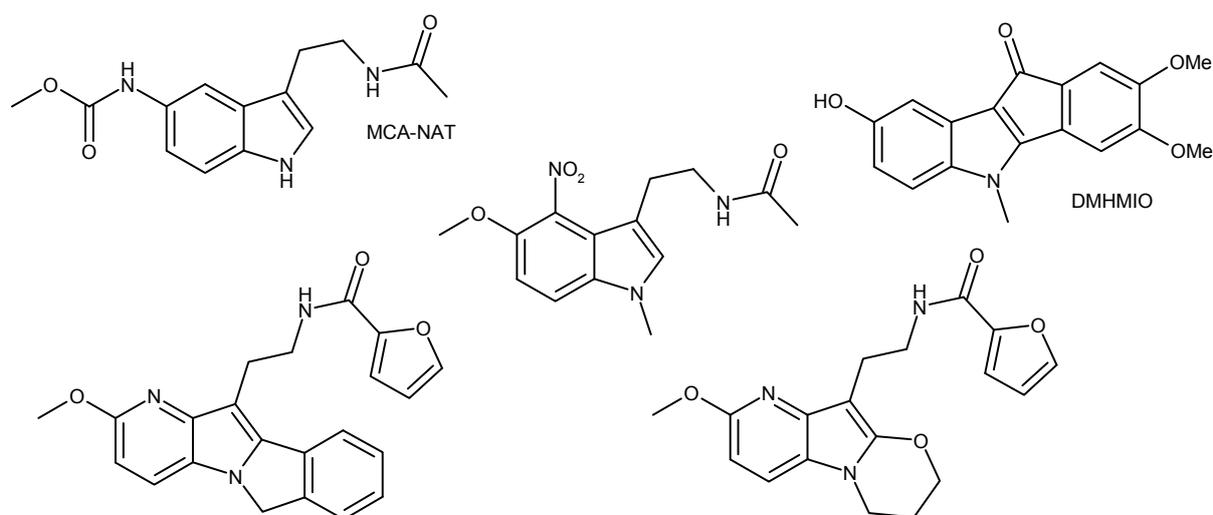


Figure 27 : Exemples de ligands sélectifs du récepteur MT_3

Le remplacement du groupement méthoxy par un méthoxycarbonylamino (Figure 27) fait perdre à la MLT son affinité pour les récepteurs MT_1 et MT_2 en faveur du récepteur MT_3 . Par la suite l'iodation de la position 2 a permis de synthétiser le 2-[^{125}I]-MCA-NAT, premier radioligand sélectif des récepteurs MT_3 utilisé [161, 246].

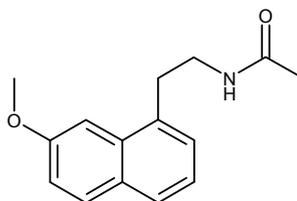
L'ajout d'un nitro en position 4 de la MLT provoque une diminution de l'affinité sur MT_1 et MT_2 et une forte augmentation pour le récepteur MT_3 ce qui conduit à une affinité 700 fois supérieure à MT_1 et MT_2 [247]. Le nitro en position 6 ou 7 a un effet inverse, il semble que ce groupement doit se situer entre la fonction amide et le méthoxy pour permettre la sélectivité sur MT_3 . La N-méthylation de l'indole augmente fortement la sélectivité vis-à-vis de MT_1

(27600) tandis que la sélectivité MT_2/MT_3 diminue sensiblement à 625. C'est toutefois le ligand le plus sélectif. L'iodation en position 2 fait chuter le rapport d'affinité MT_2/MT_3 à 300 néanmoins ce dernier ligand peut être utile pour l'étude sélective du récepteur MT_3 .

Le screening de ligands sélectifs pour MT_3 a permis d'orienter la recherche sur des composés à noyau isoindolo[1,2-*a*]indole et surtout à noyau indeno[1,2-*b*]indole : le 2,3-diméthoxy-8-hydroxy-5-méthyl-indeno[1,2-*b*]indol-10-one (DMHMIO) présente une très bonne affinité pour MT_3 , meilleur que le MCA-NAT ^[248].

La présence d'une fonction furamide en bout de chaîne a permis de fortement accroître la sélectivité pour le récepteur MT_3 . Ainsi, les dérivés à noyau 6*H*-pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,1-*a*]isoindole et 3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,1-*b*][1,3]oxazine présentent une affinité pour MT_3 plus de 1000 fois supérieur vis-à-vis de MT_1 et MT_2 ^[249].

V.4 L'Agomélatine



N-[2-(7-Méthoxy-naphthalen-1-yl)-éthyl]-acétamide
Agoniste MT_1 - MT_2 Antagoniste $5HT_{2c}$

Figure 28 : S20098 ou Agomélatine

L'Agomélatine (Valdoxan®) est un analogue naphthalénique de la MLT synthétisé en 1992 par Yous (Figure 28) ^[208]. Par analogie à la MLT, la chaîne éthylamide et le méthoxy sont placés respectivement en position 1 et 7 du cycle aromatique.

C'est un bon agoniste qui présente une affinité MT_1 - MT_2 proche de la MLT ^[250] (in vivo effet observé à 5mg/kg). mais c'est aussi un antagoniste pur et compétitif des récepteurs $5HT_{2b}$ et $5HT_{2c}$, son affinité pour le récepteur $5HT_{2c}$ est modeste (de l'ordre du micromolaire) mais suffisant pour inhiber l'action de la 5HT in vivo quand il est administré à 40mg/kg ^[188, 189, 251, 252]. L'Agomélatine ne présente pas d'activité sur les autres récepteurs 5HT ^[185, 251, 253]. Ceci lui vaut un profil pharmacologique particulier. En effet, chez le rat, elle semble avoir un effet anxiolytique différent de la MLT et comparable au Clorazepate (Tranxène®) (Figure 29) ^[185]. Or, contrairement à ce dernier, l'Agomélatine n'agit pas sur les récepteurs GABA et l'antagoniste mélatonnergique S22153 ne permet pas d'abolir son effet. C'est l'inhibition du récepteur $5HT_{2c}$ qui provoque une élévation de NA (noradrénaline) responsable de l'activité anxiolytique. De plus l'Agomélatine renforce l'effet de la DA au niveau du cortex frontal ^[253]. Cette augmentation de la transmission adrénergique et dopaminergique peut exercer un effet positif sur la fonction cognitive, l'attention et la dépression. D'autre part l'Agomélatine présente le caractère chronobiotique de la MLT du fait de son action sur les récepteurs MT.

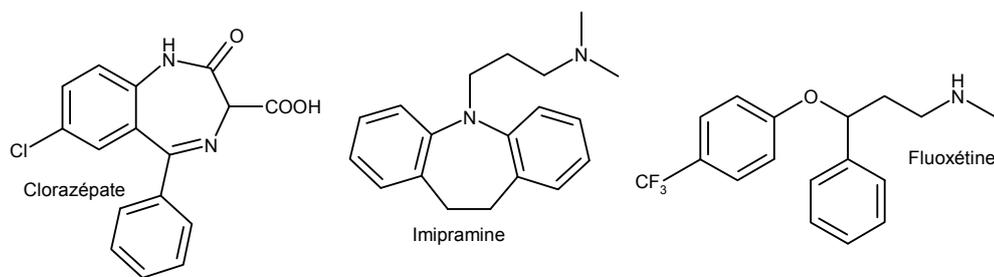


Figure 29

Dans certaines formes de dépression, on observe une désorganisation du rythme circadien. Or, administrées à CT10, la MLT et l'Agomélatine activent les récepteurs MT ce qui resynchronise le rythme et régule l'activité du NSC ^[199, 250]. En revanche la MLT n'a pas d'action à CT2 alors que l'Agomélatine, grâce à l'inhibition du récepteur 5HT_{2c}, présente un effet antidépresseur comparable à la Fluoxétine (Prozac®) et à l'Imipramine (Tofranil®) (Figure 29). Ces effets apparaissent dès les 2 premières semaines de traitement contre 4 pour ces derniers ^[199].

VI Résumé

La MLT est une neurohormone naturelle principalement produite et sécrétée par la glande pinéale pendant la nuit et agissant comme un puissant 'chronobiotique'. En effet, elle agit sur l'horloge biologique en transmettant les informations photopériodiques ce qui permet la régulation des rythmes circadiens et saisonniers chez l'homme et de nombreux animaux. C'est aussi un inducteur du sommeil et un régulateur de la température corporelle chez de nombreuses espèces. Elle agit via trois récepteurs : MT₁ et MT₂, deux RCPG, et MT₃ qui est en réalité l'enzyme QR₂.

De nombreux ligands ont été développés en vue d'étudier sélectivement ces récepteurs mais aussi afin de développer des médicaments capables de traiter les altérations de cycle. Les études montrent que le groupement méthoxy est nécessaire à l'activité tandis que la présence de l'amide est indispensable à l'affinité pour les récepteurs. La présence du noyau aromatique permet de disposer ces deux groupements à une distance précise l'un de l'autre. La sélectivité pour le récepteur MT₁ augmente lors de modifications sur le groupement méthoxy ou la formation de dimère. Plusieurs ligands sélectifs pour MT₂ présentent un groupement volumineux en position 1 ou 2 qui se place dans un plan différent du noyau. Un groupement acyl de trois carbones est bien toléré pour les antagonistes du récepteur MT₂.

L'agomélatine développée par les laboratoires Servier est un agoniste MT₁ et MT₂, c'est aussi un antagoniste 5HT_{2c} ce qui lui confère des propriétés antidépresseives. La demande d'AMM avec pour indication le traitement de la dépression majeure a été accordée en novembre 2008.

Quatrième chapitre
Recherche de ligands des récepteurs
de la mélatonine : synthèse de dérivés
à structure
pyrido[2,3-*d*]pyrimidinique

I Objectifs

De nombreux ligands des récepteurs mélatoninergiques, présentant une grande diversité structurale ont été décrits à ce jour. Or nous l'avons vu, du point de vue de l'activité, la nature du noyau central importe peu tant que les groupements méthoxy et éthylacétamide sont présents. En revanche, il s'avère que de nombreuses structures actives ont une faible biodisponibilité à cause d'un important effet de premier passage hépatique. Aussi, par analogie à l'Agomélatine, la synthèse d'un ligand mélatoninergique à noyau pyrido[2,3-*d*]pyrimidine a été envisagée. En effet, la présence d'un hétérocycle présentant plusieurs atomes d'azote devrait présenter une meilleure stabilité.

La substitution de la position 4 des noyaux pyrido[2,3-*d*]pyrimidinique par une amine étant chose aisée, nous avons, dans un premier temps, synthétisé une série de composés comportant en 4 un groupement NHR proche de la chaîne latérale de la mélatonine, puis, dans un deuxième temps, souhaité insérer du groupement méthoxy en position 6 (Figure 30). Par la suite, la réalisation d'analogues substitués en 4 par une chaîne carbonée a été tentée.

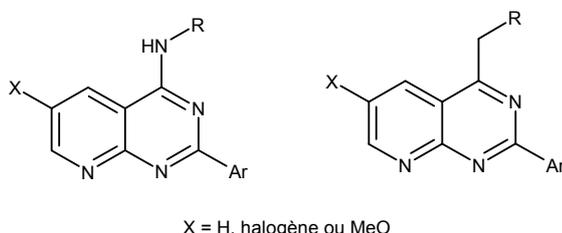


Figure 30

II Composés substitués en 4 par un groupement éthylènediamine

Les composés suivants présentent une chaîne éthylène diamine, substituée par deux groupements R1 et R2 dont nous avons fait varier la nature (Figure 31).

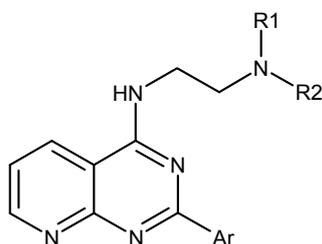


Figure 31

Ce type de composé est obtenu selon le procédé déjà développé, à savoir, l'éthylène diamine réagit sélectivement en position 4 de la pyridopyrimidine puis un couplage est réalisé en 2 (Schéma 29, Tableau 11).

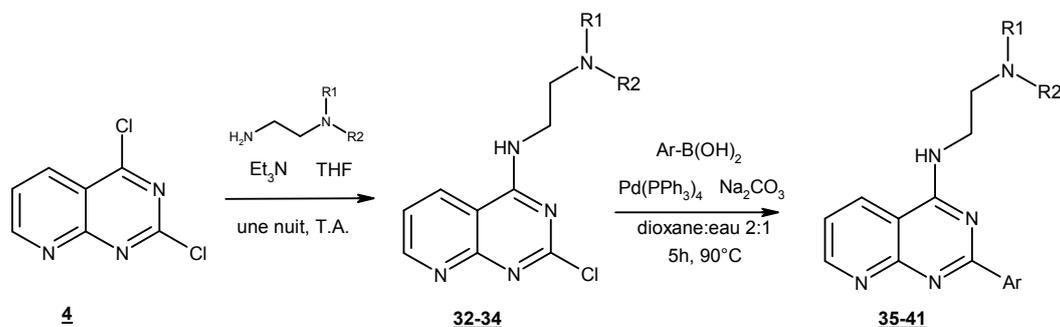


Schéma 29

Alkylation en 4			Couplage en 2		
Substituant	Rendement	Produit	Ar	Rendement	Produit
 (R ¹ = R ² = Et)	89%	32	 OMe	54%	35
			 CF ₃	17%	36
 (R ¹ = Ac, R ² = H)	73%	33	 OMe	61%	37
			 O	65%	38
			 S	47%	39
			 C≡C	52% (a)	40
 NHBoc (R ¹ = Boc, R ² = H)	78%	34	 OMe	75%	41

(a) couplage de Stille : Pd(PPh₃)₄, DMF, 110°C, micro-onde

Tableau 11 : Insertion d'un groupement éthylènediamine sur le sommet 4 suivi d'une réaction de couplage en position 2

Parmi les réactifs disponibles, nous avons retenu la *N,N*-diéthyl-éthylènediamine et la *N*-acétyléthylènediamine. Dans ce dernier cas, nous retrouvons la fonction amide nécessaire à l'affinité pour les récepteurs mélatoninergiques. Les rendements sont globalement supérieurs à 50% exception faite pour la synthèse du composé **36** qui présente un rendement de seulement 17% malgré plusieurs essais. Le produit de départ ayant disparu, il est vraisemblable qu'il se soit dégradé avant l'insertion du groupement aromatique.

La présence d'un groupement Boc devrait permettre diverses pharmacomodulations après une déprotection qui est réalisée par traitement avec le TFA, conduisant ainsi à l'amine **42** recherchée avec un rendement de 77% (Schéma 30).

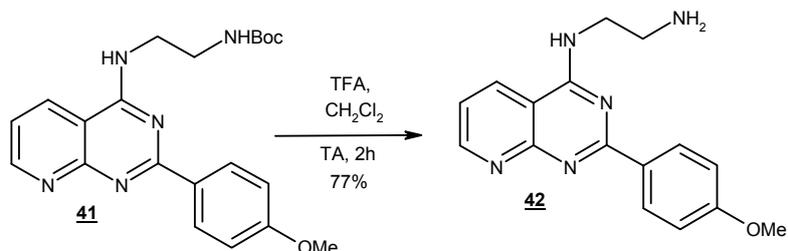


Schéma 30

Parmi les ligands synthétisés au sein du laboratoire ^[249], plusieurs pharmacomodulations ont été menées à bien et ce, en remplaçant l'acétyle par un benzoyle ou un cyclopropylcarbonyle. Nous avons donc fait réagir le composé **42** avec les chlorures d'acyles correspondants (Schéma 31, Tableau 12).

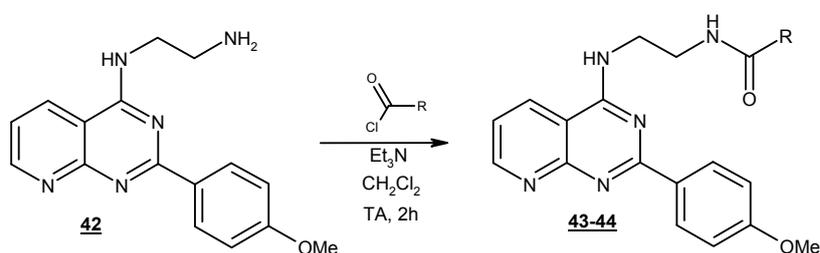


Schéma 31

Produit	R	Rendement
43		81%
44		80%

Tableau 12 : résultat de l'acylation du produit **42**

En série indolique, la présence ou non d'un groupement aromatique n'affecte pas l'affinité pour les récepteurs mélatoninergiques, il nous est donc apparu utile, dans notre série, de réaliser un analogue non substitué en position 2, comportant la chaîne N-acétyléthylènediamine en 4 (Figure 32).

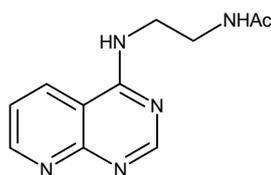


Figure 32

Ce composé peut être obtenu par substitution du dérivé chloré correspondant, lui-même issu de l'acide 2-aminonicotinique (Schéma 32).

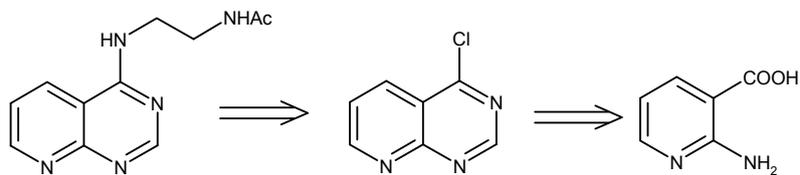


Schéma 32

Cette synthèse est bien décrite ^[87], l'acide 2-aminonicotinique est chauffé à 170°C dans le formamide (Schéma 33). Le produit de cyclisation obtenu réagit avec l'oxychlorure de phosphore générant ainsi l'analogue chloré qui est engagé en présence de *N*-acétyléthylènediamine pour conduire au produit **47** avec un rendement de 57%.

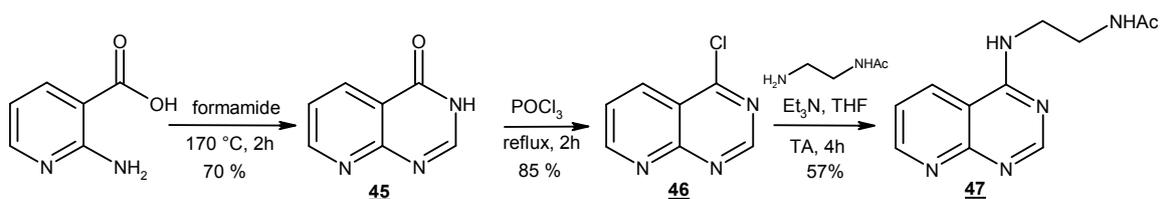


Schéma 33

III Composés substitués en 4 par un groupement acétamide

Nous avons envisagé de faire varier la longueur de la chaîne latérale en remplaçant la chaîne éthylènediamine de nos structures par un acétamide puis de réaliser diverses pharmacomodulations en 2 (Figure 33).

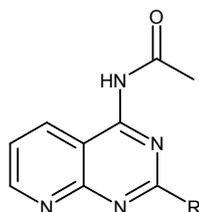


Figure 33

Pour ce faire nous avons fait réagir l'anhydride acétique sur le composé **16** dont la synthèse a été décrite précédemment (Schéma 34, Tableau 13). Selon les conditions mises en oeuvre nous avons isolé soit le produit de départ, soit le produit attendu, voire, nous avons assisté à une dégradation du milieu réactionnel.

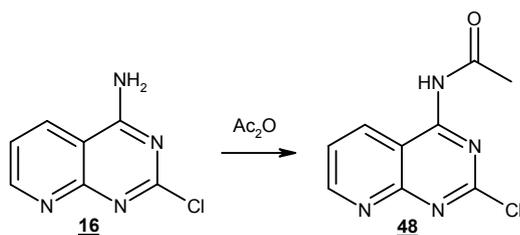


Schéma 34

Réactifs	Solvant	Température	Produit de départ 16	Produit attendu 48
Ac ₂ O 2eq	Pyridine	70°C ou Reflux	Dégradation	
Ac ₂ O ou AcCl 2eq, Et ₃ N 2eq	CH ₂ Cl ₂	Reflux	96%	0%
Ac ₂ O	Ac ₂ O	100°C	0%	41%
Pyridine 2eq	Ac ₂ O	85°C	85%	0%
iPr ₂ EtN 1eq	Ac ₂ O	85°C	0%	74%

Tableau 13 : Conditions d'acétylation du produit **16**

Le composé **16**, traité par l'anhydride acétique dans la pyridine portée au reflux ou à 70°C conduit à une dégradation totale. Nous avons repris d'autres conditions classiques d'acétylation, tout d'abord dans le dichlorométhane au reflux en présence de triéthylamine et d'anhydride acétique puis de chlorure d'acétyle sans davantage de succès, seul le produit de départ est récupéré. Devant la faible réactivité de notre composé, nous sommes passés à des réactions dans l'anhydride acétique. En l'absence de base, dans un mélange porté à 100°C, le dérivé attendu est obtenu avec 41% de rendement, dans ce cas c'est le cycle pyridopyrimidine qui joue le rôle de base. Dans le but d'augmenter ce rendement, nous avons essayé la réaction en présence de bases à plus faible température. L'utilisation de pyridine comme base ne permet pas la réaction en revanche l'utilisation d'un équivalent de diisopropyléthylamine permet d'isoler le composé **48** avec un rendement de 75%.

Pour l'obtention de composés substitués en position 2, nous avons réalisé le couplage de Suzuki avant la réaction d'acétylation pour deux raisons. D'une part le produit gagne en stabilité après couplage, d'autre part la solubilité est meilleure ce qui facilite la purification. Nous avons utilisé les conditions de couplage habituelles tandis que l'acétylation a été réalisée dans l'anhydride acétique sans ajout de base avec de bons rendements (Schéma 35, Tableau 14).

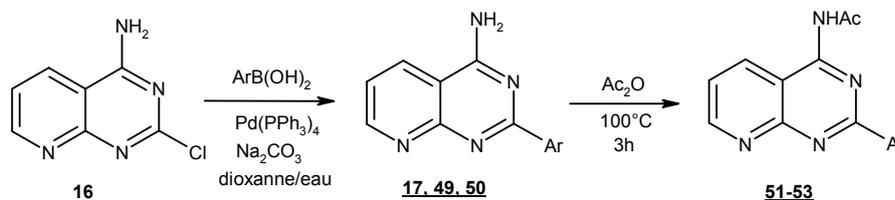


Schéma 35

Ar	Couplage de Suzuki	Produit	Acétylation	Produit
	79%	17	71%	51
	80%	49	68%	52
	87%	50	60% (a)	53

(a) le produit **54**, issu de la double acétylation, est isolé avec un rendement de 5% (Figure 34).

Tableau 14 : Résultats des couplages et acétylations en positions 2 et 4 du produit **16**

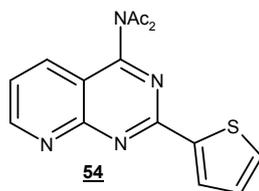


Figure 34

IV Substitution en position 2 et 4 par des amines aromatiques

Un premier essai de substitution du chlore en position 4 a été réalisé au départ du produit **46**. La présence du groupement électrodonneur de l'anisidine (*p*-méthoxyaniline) renforce le caractère nucléophile de l'amine et permet de réaliser la réaction à température ambiante avec un rendement de 82% (Schéma 36).

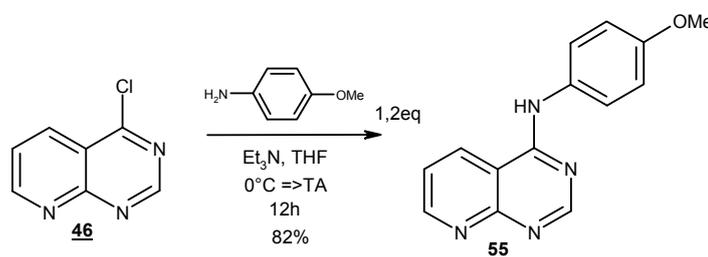


Schéma 36

Nous avons ensuite voulu accéder à divers composés possédant un groupe arylamine en position 2 et 4 de la pyridopyrimidine (Figure 35). Trois substituants ont été choisis : l'aniline, l'anisidine et la *p*-nitroaniline laquelle présentant un groupement électroattracteur, diminue le caractère nucléophile de l'amine.

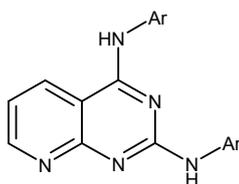


Figure 35

Pour chacun des trois dérivés de l'aniline précités, l'utilisation d'un excès de réactif permet de réaliser la double substitution tandis que, dans des conditions sélectives, seule la position 4 est impliquée dans la substitution (Schéma 37, Tableau 15).

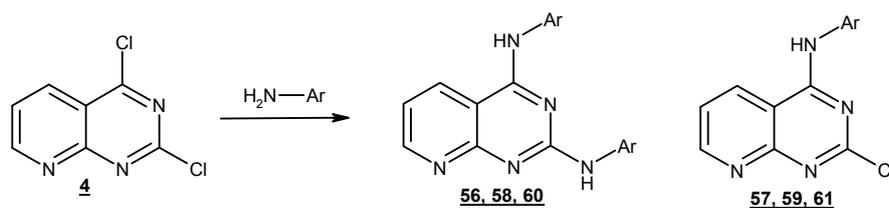
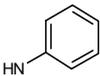
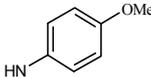
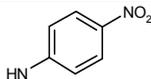


Schéma 37

						
Entrée	Nbr éq	Conditions	T°C	Substituant en 2	Produit	Rdt
A	3	a Double substitution 'one-pot'	0°C => reflux	NH-Ar	56	86%
B	1,3	a	0°C => T.A.	Cl	57	74%
						
Entrée	Nbr éq	Conditions	T°C	Substituant en 2	Produit	Rdt
C	3	a Double substitution 'one-pot'	0°C => T.A.	NH-Ar	58	62%
D	1,3	a	0°C => T.A.	NH-Ar Cl	58 59	32% 36%
E	1	a	-10°C => 0°C	NH-Ar Cl	58 59	5% 69%
						
Entrée	Nbr éq	Conditions	T°C	Substituant en 2	Produit	Rdt
F	1,3	a	0°C => T.A.			Dégradation
G	1,3	a	0°C => reflux			Dégradation
H	3	a	0°C => reflux			Dégradation
I	3	a	0°C => 100°C micro-onde			Dégradation
J	3	b Double substitution 'one-pot'	100°C micro-onde	NH-Ar	60	33%
K	2	c	T.A.	Cl	61	36%

Conditions : (a) Et₃N, THF ; (b) Pd(OAc)₂, Xantphos, Cs₂CO₃, dioxane ; (c) NaH, THF

Tableau 15 : Substitutions sélectives des sommets 2 et 4 par des dérivés de l'aniline

Le chlore en position 4 est très réactif, surtout en présence d'une amine, c'est pourquoi, la réaction est initiée à 0°C puis ramenée à température ambiante. Ensuite, le mélange est porté au reflux pour permettre la deuxième attaque. C'est ainsi que la substitution des positions 2 et 4 par l'aniline a pu être obtenue au reflux (entrée A) tandis qu'à température ambiante la réaction est sélective (entrée B). En revanche, pour l'anisidine, il n'est pas nécessaire de porter la réaction au reflux, car l'amine présente un caractère nucléophile suffisant pour permettre la deuxième substitution à température ambiante (entrées C et D). C'est pourquoi, l'attaque sélective de la position 4 en présence d'un équivalent d'anisidine a été initiée à -10°C puis maintenue à 0°C (entrée E). Enfin, la substitution par le groupement *p*-nitroaniline a été plus difficile, en effet, le manque de nucléophilie pour permettre l'attaque en position 4 provoque la dégradation de l'intermédiaire dichloré, instable dans ces conditions (entrées F, G, H, I). La double substitution est donc réalisée dans les conditions de couplage vues précédemment (Pd(OAc)₂ et Xantphos : entrée J) et ce, avec un rendement de 30% tandis que

le produit **61** est obtenu après activation du réactif par le NaH avec un rendement de 36% (entrée K).

A partir des composés monosubstitués en 4, il est possible de réaliser une deuxième attaque en 2 ce qui conduit à l'obtention de produits dissymétriques (Schéma 38, Tableau 16).

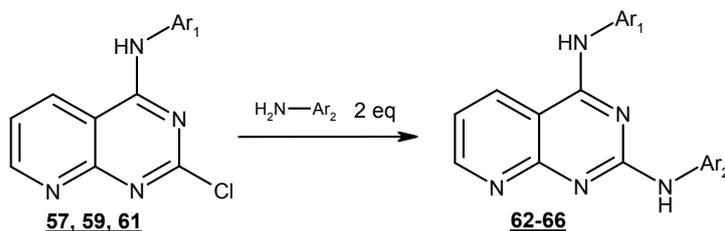
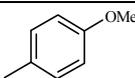
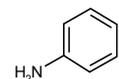
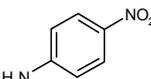
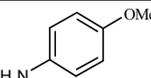
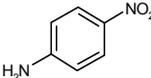
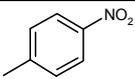
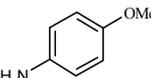


Schéma 38

Ar ¹ : 					
Entrée	NH ₂ -Ar ²	Conditions	T°C	Produit de départ 59	Produit attendu
A		a	reflux	0%	62 : 72%
B		a	reflux	85%	63 : 0%
C		a	100°C micro-onde	82%	63 : 0%
D		b	100°C micro-onde	0%	63 : 78%
Ar ¹ : 					
Entrée	NH ₂ -Ar ²	Conditions	T°C	Produit de départ 57	Produit attendu
E		a	T.A.	0%	64 : 82%
F		b	100°C micro-onde	0%	65 : 79%
Ar ¹ : 					
Entrée	NH ₂ -Ar ²	Conditions	T°C	Produit de départ 61	Produit attendu
G		a	T.A.	95%	66 : 0%
H		a	Reflux	87%	66 : 0%
I		a dioxane	110°C micro-onde	60%	66 : 15%
J		b	110°C micro-onde	0%	66 : 65%

Conditions : (a) Et₃N, THF ; (b) Pd(OAc)₂, Xantphos, Cs₂CO₃, dioxane

Tableau 16 : Introduction en position 2 d'un second dérivé de l'aniline en vue de synthétiser des composés dissymétriques

En série 4-*p*-méthoxyaniline et 4-aniline la substitution du chlore en 2 par l'aniline et l'anisidine respectivement a lieu avec de bons rendements (entrées A et E). Par contre, dans ces deux séries, l'attaque par la *p*-nitroaniline s'est révélée beaucoup plus difficile : le

chauffage au reflux ou au micro-onde n'a pas permis la conversion du produit (entrées B et C). Nous avons alors repris les conditions de couplage pallado-catalysé avec succès (entrées D et F).

La série 4-*p*-nitroaniline présente une faible réactivité du chlore en 2. En effet, contrairement aux autres séries, l'attaque par l'anisidine ne peut être réalisée à température ambiante (entrées G). Si la même réaction conduite à reflux ou au sein d'un appareil à micro-onde n'est pas plus satisfaisante (entrées H et I), les conditions de couplage pallado-catalysées ont permis une réaction complète avec un rendement de 65% (entrées J).

Le groupement nitro peut être réduit en amine par hydrogénation en présence de palladium sur charbon pour conduire aux produits **67**, **68** et **69** avec des rendements de 66%, 79% et 64% respectivement (Schéma 39).

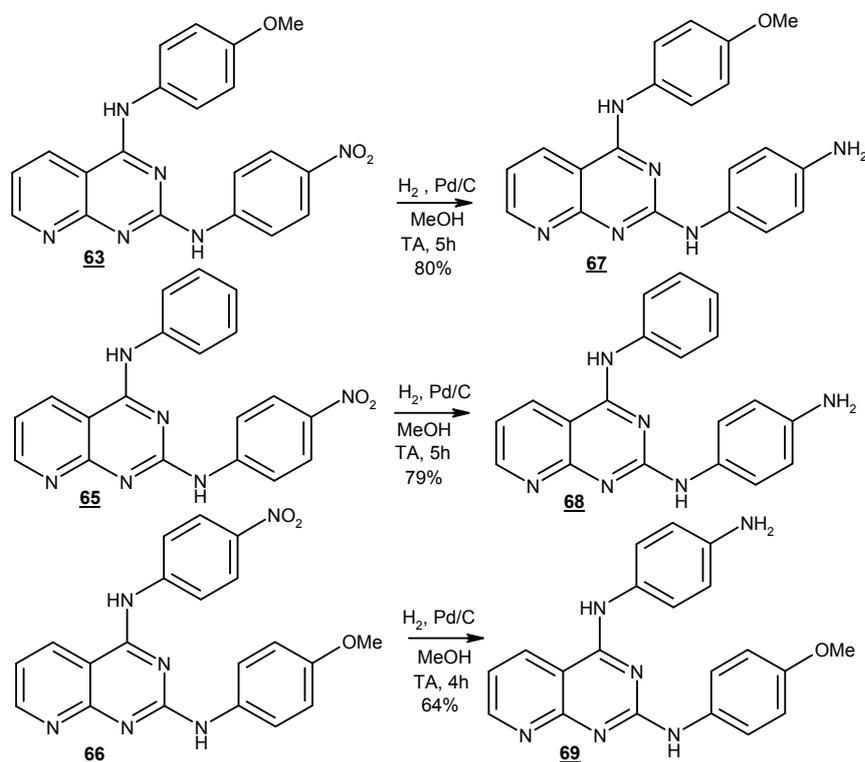


Schéma 39

V Obtention de dérivés pyridopyrimidine halogénés en position 6

Sachant que la présence d'un méthoxy semble nécessaire pour enregistrer une affinité vis-à-vis des récepteurs MT₁ et MT₂ il nous a semblé intéressant d'insérer ce groupement en position 6 de nos structures. La fonctionalisation de cette position a été plusieurs fois décrites: le cycle pyridine substitué est formé par réaction entre la pyrimidine et un dérivé du malonaldéhyde ^[70, 254-257] (Schéma 40).

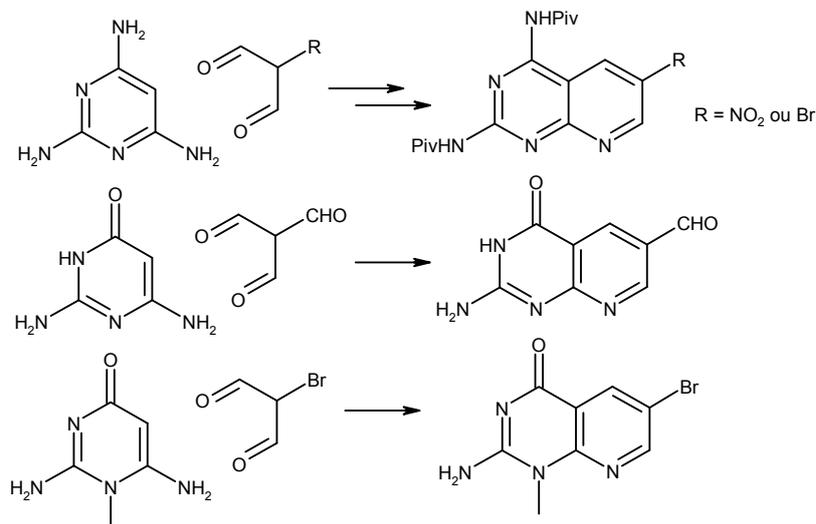


Schéma 40

Mais ces synthèses présentent l'inconvénient de conduire à des produits déjà substitués en position 2 par des amines. Dans une voie alternative le composé dioxygéné en positions 2 et 4 et bromé en position 6 est obtenu par condensation d'un nitromalonate sur la 6-amino-1*H*-pyrimidine-2,4-dione suivie de la réduction du groupement nitro en amine, fonction amine qui est ensuite convertie en un motif diazonium lui-même permettant la fixation d'un atome de brome ^[258]. Une variante décrite plus récemment consiste à former d'abord le composé dichloré puis à substituer la position 4 par une amine avant d'utiliser l'entité nitro pour introduire le brome ^[259] (Schéma 41).

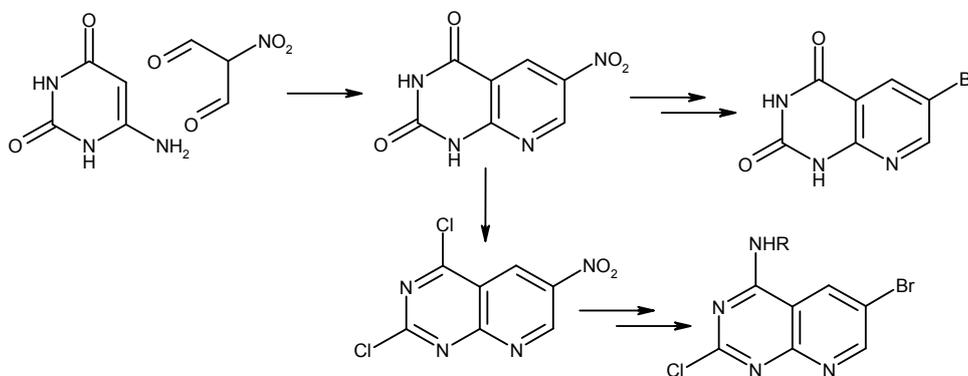


Schéma 41

Dans notre approche, nous avons cherché à générer le groupement méthoxy par une réaction de couplage sur une pyridopyrimidine halogénée en 6 (Schéma 42).

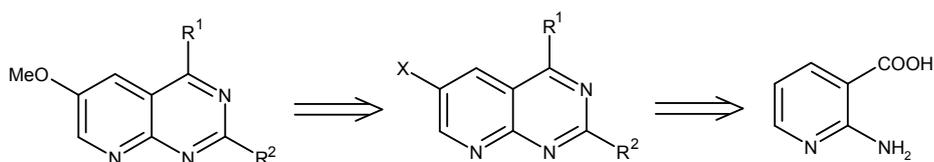


Schéma 42

Nos premiers essais ont porté sur l'halogénéation du produit **5** (Schéma 43) mais sans succès car quelles que soient les réactifs utilisés : le NBS ou le NIS, l'iode ou le brome en présence de carbonate de sodium ou de potassium, malgré l'ajout d'un acide de Lewis, le trichlorure d'aluminium, seul le produit de départ a été isolé.

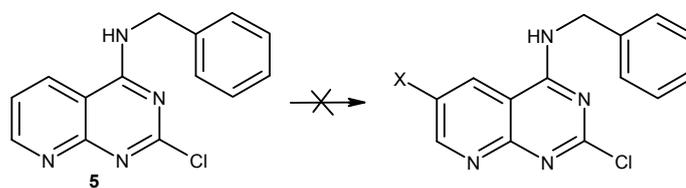


Schéma 43

Nous nous sommes donc orientés vers l'halogénéation de l'acide nicotinique avant cyclisation afin d'obtenir finalement un intermédiaire clé trihalogéné (Schéma 44).

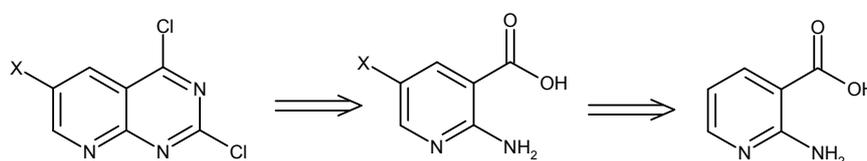


Schéma 44

L'halogénéation de l'acide 2-aminonicotinique, aujourd'hui bien connue^[69, 260], fait appel à la réaction du brome en milieu acétique. La présence d'eau n'est pas indispensable mais permet une meilleure solubilisation lors de la réaction. Les mêmes conditions ont été appliquées pour la chloration tandis que l'iodation a été réalisée en présence de *N*-iodosuccinimide au sein du DMF (Schéma 45, Tableau 17).

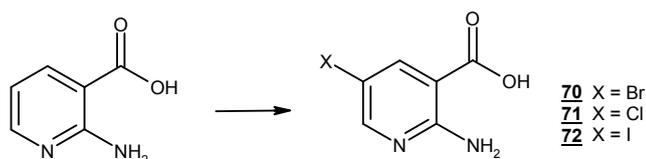


Schéma 45

X	Conditions	Température	Rendement	Produit
Br	Br ₂ , AcOH / H ₂ O	T.A., 8h	90%	70
Cl	Cl ₂ , AcOH / H ₂ O	T.A., 8h	82%	71
I	NIS, DMF	60°C, 24h	91%	72

Tableau 17 : Halogénéation de l'acide 2-aminonicotinique en position 5

La cyclisation du composé bromé **70** peut être réalisée en présence de formaldéhyde avec un bon rendement cette séquence conduisant à une pyridopyrimidine non fonctionnalisée en position 2^[69] (Schéma 46).

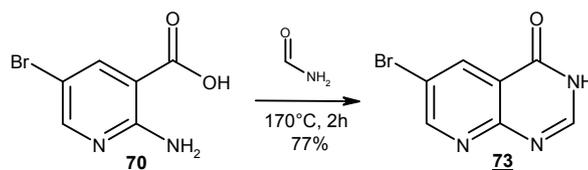


Schéma 46

La cyclisation de l'acide 4,5-diméthoxy-2-aminobenzoïque, ou de son ester, en quinazolinone a été décrite en présence d'isocyanate de potassium au sein d'un milieu eau-acide acétique ^[261, 262] (Schéma 47). Bien que, dans notre cas, l'amine de l'acide 2-aminonicotinique soit beaucoup moins nucléophile, ces conditions ont été toutefois testées pour l'obtention de pyridopyrimidine mais, comme attendu, sans succès.

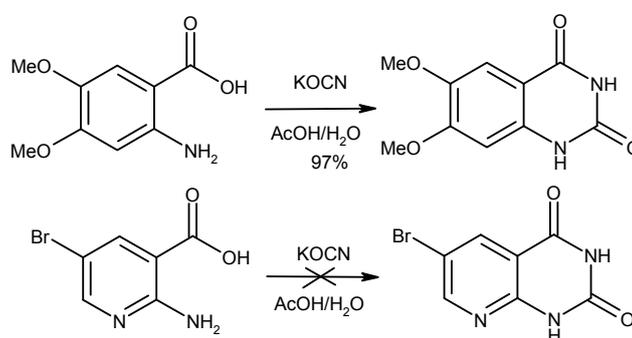


Schéma 47

Une méthode de synthèse de la 6-bromo-2,4-dioxo-pyridopyrimidine à partir du produit **70** a été récemment brevetée ^[260]. Selon la littérature, l'acide, une fois activé, par le cyanophosphate d'éthyle réagit avec l'ammoniac généré in situ par le mélange chlorure d'ammonium / triéthylamine pour donner l'amide correspondant avec un rendement de 44% (Schéma 48, Tableau 18). Ce dernier, mis en présence d'un demi-équivalent de chlorure d'oxalyle, conduit au produit **76** attendu avec un rendement de 77%.

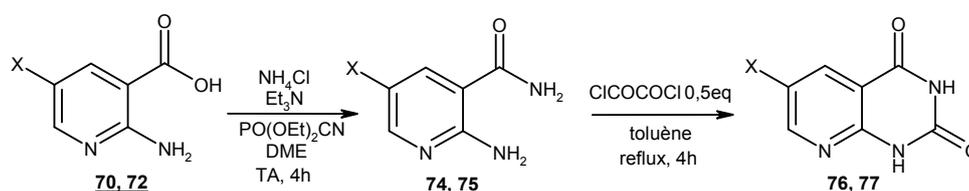
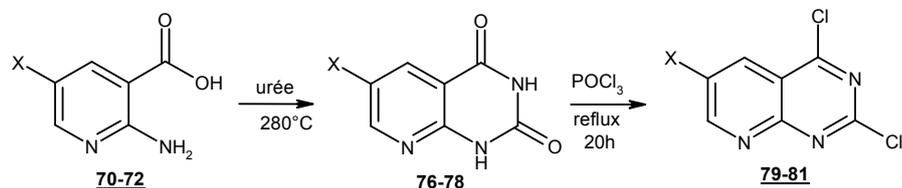


Schéma 48

	X	1° étape	Produit	2° étape	Produit
Résultats du brevet	Br	44%	74	77%	76
Résultats obtenus	Br	60%	74	30%	76
	I	75%	75	22%	77

Tableau 18 : Résultats de la synthèse de pyridopyrimidines selon la méthode décrite dans le brevet WO2004082586 A2

Les conditions décrites pour la formation de l'amide ont pu être aisément reproduites et ont permis l'obtention des produits **74** et **75**. Mais que ce soit en série bromée ou iodée, le rendement de la cyclisation est très inférieur à celui décrit dans le brevet. Nous avons donc choisi de reprendre les conditions de cyclisation par l'urée, décrites précédemment (Schéma 49, Tableau 19).



X	Cyclisation	Produit	Chloration	Produit
Br	90%	76	83%	79
I	63%	77	32%	80
Cl	60%	78	15%	81

Tableau 19 : Résultats de la synthèse de pyridopyrimidines par cyclisation par l'urée

Le produit **70** est chauffé à 280°C en présence d'urée pour conduire au composé **76** avec un rendement de 90%. La fonctionnalisation des positions 2 et 4 est alors réalisée au moyen d'oxychlorure de phosphore porté au reflux avec un rendement de 83%. Cette méthode a aussi été appliquée en série chlorée et iodée.

VI Méthoxylation en position 6

L'obtention de pyridopyrimidines halogénées en 6 nous ouvre la voie à la fonctionnalisation de cette position par un groupement méthoxy.

Nous avons testé la substitution du brome ou de l'iode tant sur l'acide 2-aminonicotinique lui-même que sur la 2,4-dioxypyridopyrimidine. Plusieurs conditions réactionnelles ont été précédemment décrites sur des structures aromatiques, ainsi, il est rapporté que le méthanolate de sodium peut substituer un des bromes de la 3,5-dibromopyridine ^[263-265], de même, la 2-amino-5-bromopyridine réagit en présence de méthanolate et de cuivre métallique ^[249], tandis que l'iodure ou le chlorure de cuivre sont utilisés en série benzénique ^[266-269]. Enfin, la substitution d'un halogène par un alcool a pu être réalisée avec succès sur de nombreux cycles selon la méthode de Buchwald, en présence d'iodure de cuivre et de 1,10-phénantroline ^[270, 271]. L'application de ces conditions en tube scellé ou au sein d'un appareil à micro-onde a été infructueuse, le produit de départ ayant toujours été retrouvé, nous n'avons jamais isolé le dérivé méthoxylé.

VII Réactivité des composés trihalogénés

Les pyridopyrimidines chlorées en position 2 et 4 et possédant un halogène en position 6 n'ont jamais été décrites à ce jour (Figure 36). Nous nous proposons donc d'étudier leur réactivité dans les réactions de substitution et de couplage palladiés.

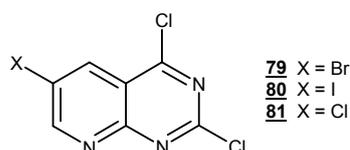


Figure 36

VII.1 S_NAr en position 2 et 4

Dans un premier temps, il nous a semblé nécessaire de vérifier la réactivité des halogènes face à des amines (Schéma 50, Tableau 20).

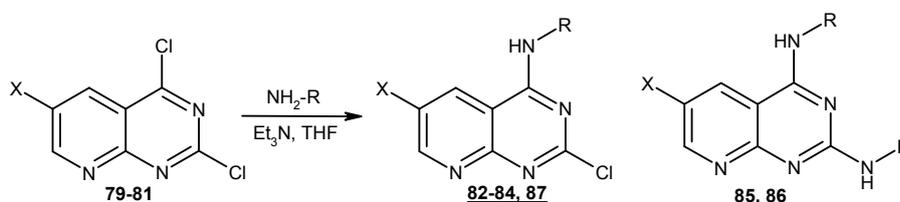


Schéma 50

Entrée	Produit de départ	X	NH ₂ -R	Nbr éq	Température	Substituant en position 2	Produit obtenu	Rendement
A	81	Cl		1,3	0°C => T.A., 3h	Cl	82	55%
B	79	Br		1,3	0°C => T.A., 3h	Cl	83	86%
C	80	I		1,3	0°C => T.A., 3h	Cl	84	74%
D	79	Br		3	0°C => T.A., 3h	NH-R	85	65%
E				3	0°C => Reflux, 6h	NH-R	85	69%
F	79	Br		3	0°C => Reflux, 6h	NH-R	86	60%
G				1,3	0°C => T.A., 6h	Cl 2/3 NH-R 1/3	87 86	48% 26%
H				1	-10°C => T.A., 12h	Cl	87	66%

Tableau 20 : Réactivité des sommets halogénés des produits **79**, **80** et **81** face à différentes amines

En accord avec les résultats trouvés en série non halogénée en 6, la N-acétyléthylènediamine réagit uniquement sur le chlore en 4 (Tableau 20, entrées A, B, C) tandis que l'anisidine substitue les positions 2 et 4 à température ambiante (entrée D). Comme il était prévisible, le brome en 6 est inerte face à l'anisidine quand le milieu est porté au reflux (entrée E). Par contre, le chlore en 2 peut être remplacé par une aniline même à température ambiante (entrée G). De ce fait, pour accéder au dérivé monosubstitué, la réaction a été réalisée à -10°C en présence d'un seul équivalent de réactif (entrée H).

Les composés **83** et **87**, présentant un chlore en 2 sont engagés dans une deuxième réaction de substitution par l'anisidine pour conduire à des produits dissymétriques (Schéma 51, Tableau 21).

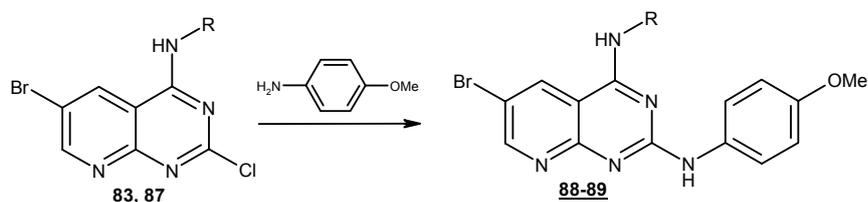


Schéma 51

Produit de départ	NH-R	Nbr eq	Conditions	Température	Produit obtenu	Rendement
83		1,3	Et ₃ N, THF	Reflux, 12h	Départ 83	91%
		2	Et ₃ N, DMF	110°C, 12	88	79%
87		1,3	Et ₃ N, THF	T.A., 12h	89	89%

Tableau 21 : Substitution de la position 2 des produits **83** et **87** par l'anisidine

VII.2 Couplages de Suzuki

Comme nous l'avons précédemment montré, le chlore en position 2 est réactif, entre autres, dans les conditions de Suzuki, nous avons voulu comparer sa réactivité avec celui de l'halogène en 6.

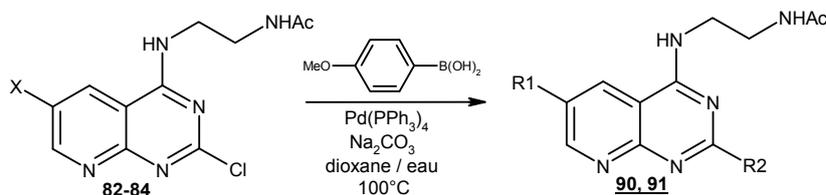


Schéma 52

Produit de départ	X	Ar-B(OH) ₂	R ¹	R ²	Produit obtenu	Rendement
82	Cl	2,5 eq	Cl	Ar	90	50%
83	Br	2,5 eq	Ar	Ar	91	58%

Tableau 22 : Couplage de Suzuki sur les produits **82** et **83**

En série 6-chlorée, seule la position 2 est engagée dans le couplage malgré un excès de réactif (Schéma 52, Tableau 22), alors que les mêmes conditions appliquées en série bromée conduisent à la double substitution. Les produits **83** et **84** respectivement bromé et iodé en position 6 ayant été mis en présence d'un seul équivalent d'acide *p*-méthoxyphénylboronique, afin de réaliser une monosubstitution, un mélange de produits a été récupéré parmi lesquels le bisubstitué **91** est majoritaire.

VII.3 Couplages de Heck

Plusieurs exemples illustrent le couplage de Heck sur des pyridines et des pyrimidines halogénées en présence d'acétate de palladium ^[272-274] ou de chlorure de palladium bisdiphénylphosphinoférocène (Pd(dppf)₂Cl₂), d'une amine tertiaire ^[275] et d'un sel d'ammonium quaternaire ^[276, 277]. Un essai mené sur le produit **5** a permis de montrer que le chlore en position 2 ne réagit pas dans ces conditions (Schéma 53).

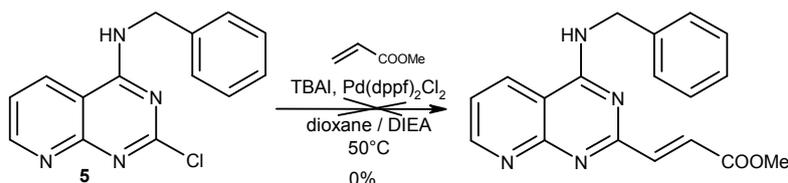


Schéma 53

En revanche, le couplage d'un acrylate est décrit à plusieurs reprises sur des 6-bromopyridopyrimidines en présence de Pd(OAc)₂, de tri-*o*-tolylphosphine et d'une amine tertiaire avec des rendements compris entre 50 et 80% selon les cas ^[94, 254-256, 260].

Dans les conditions utilisées précédemment, la substitution de la position 6 a lieu sélectivement mais avec un rendement relativement faible (Schéma 54, Tableau 23). En présence de Pd(OAc)₂ et de P(*o*Tol)₃, au reflux de l'acétonitrile, le rendement est encore moindre. Nous avons testé ces conditions en tube scellé et au micro-onde et avons finalement obtenu le produit **92** avec un résultat oscillant entre 50 et 54%.

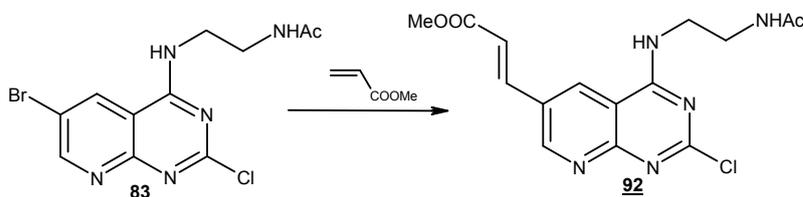


Schéma 54

Nbre d'équivalent en acrylate	Catalyseur	Milieu réactionnel	Chauffage	Rendement
4	Pd(dppf) ₂ Cl ₂	TBAI, DIEA, DMF	60°C, 10h	40%
4	Pd(OAc) ₂ P(<i>o</i> Tol) ₃	DIEA, MeCN, DMF	Reflux, 10h	30%
4	Pd(OAc) ₂ P(<i>o</i> Tol) ₃	DIEA, MeCN, DMF	Tube scellé 100°C 10h	50%
8	Pd(OAc) ₂ P(<i>o</i> Tol) ₃	DIEA, MeCN, DMF	Micro-onde 100°C 6h	54%
8	Pd(OAc) ₂ P(<i>o</i> Tol) ₃	DIEA, DMF	Micro-onde 100°C 6h	53%

Tableau 23 : Conditions du couplage de Heck en position 6 du produit **83**

Le chlore en position 2 est alors engagé dans un couplage de Suzuki. Dans les conditions habituelles, la réaction conduit au produit attendu avec un rendement de seulement 18%. La

faiblesse des résultats s'expliquant par la saponification prévisible du groupement acrylate. De ce fait, le carbonate de sodium a été remplacé par une base plus faible, l'acétate de sodium. Le composé **93** est alors obtenu avec un rendement de 61% (Schéma 55).

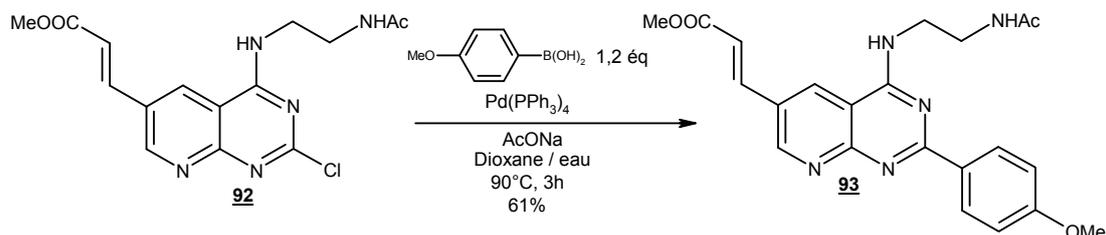


Schéma 55

VII.4 Couplages de Sonogashira

Comme nous l'avons montré précédemment au départ du dérivé 4-aminobenzylé **5** (Deuxième chapitre IV.2.3), le couplage de Sonogashira sur le chlore en 2 ne marche pas en série 6-hydrogéné. Nous avons testé cette même séquence sur le composé **92**, bisubstitué en 4 et en 6 sans plus de résultats, seul est retrouvé le produit de départ (Schéma 56).

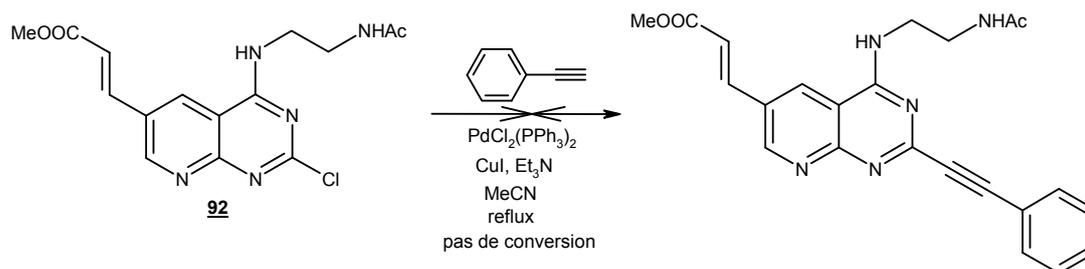


Schéma 56

Compte tenu de ces résultats, il est logique de s'attendre à ce que le couplage de Sonogashira réalisé sur le composé **83** conduise à une substitution sélective du brome en 6. Nous avons engagé ce dérivé en présence d'un équivalent de phénylacétylène au reflux de l'acétonitrile (Schéma 57, Tableau 24). Or nous avons eu la surprise d'obtenir un mélange de produits difficiles à séparer constitué du produit disubstitué **94** et du produit de départ **83** alors que le produit monosubstitué attendu n'a pu être détecté. Pour confirmer cette observation et afin d'avoir une conversion totale, la réaction a été reconduite en présence d'un large excès de phénylacétylène, ce qui permet d'isoler le produit disubstitué avec un rendement de 48%.

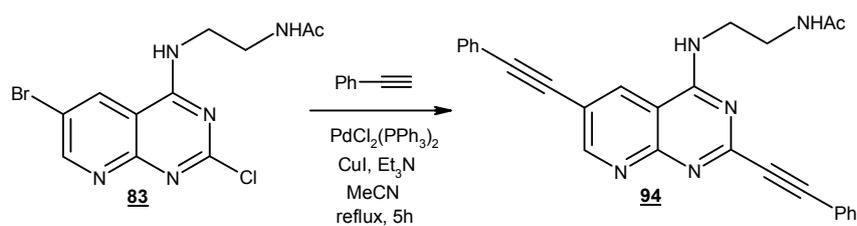


Schéma 57

Réactif	Produit 83	Produit 94
1 éq	45%	10%
6 éq	0%	48%

Tableau 24 : Couplage de Sonogashira sur le produit **83**

Il apparaît que le brome en position 6 rend le chlore en 2 plus réactif, autorisant de fait le couplage de Sonogashira.

VIII Substitution de la position 4 par une chaîne carbonée

Jusqu'ici la position 4 a toujours été substituée par un azote. La suppression de celui-ci permettrait davantage de ressemblance avec la chaîne latérale de la mélatonine elle-même (Figure 37). De récentes études indiquent que la substitution de la dite chaîne de l'Agomélatine par un hydroxyméthyle permettrait, tout en conservant une très bonne affinité, d'augmenter la biodisponibilité du ligand ^[278]. C'est pourquoi la synthèse d'un dérivé présentant une chaîne latérale ramifiée a aussi été considérée.

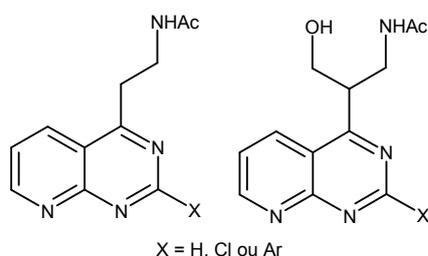


Figure 37

Dans la synthèse envisagée, ces composés sont potentiellement accessibles *via* la réduction ou la décarboxylation de l'intermédiaire correspondant possédant une chaîne cyanoacétate qui lui-même peut être obtenu à partir du dérivé chloré (Schéma 58).

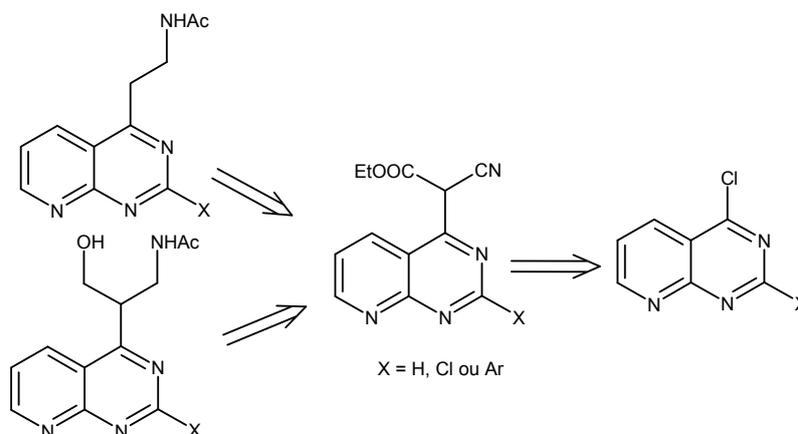


Schéma 58

Dans un premier temps nous nous sommes affranchis de l'halogène en position 2 afin d'étudier la substitution du chlore en 4. La substitution d'un chlore dans cette position par un

cyanoacétate ou malonate étant décrite sur des pyrimidines en présence d'hydrure de sodium dans le THF au reflux ^[279], nous avons appliqué cette méthode sur le dérivé **46** au départ de cyanoacétate d'éthyle. Cependant ce n'est pas le produit attendu qui est isolé mais son tautomère **95** (Schéma 59). A noter que des exemples similaires sont décrits sur les pyrimidines ^[280].

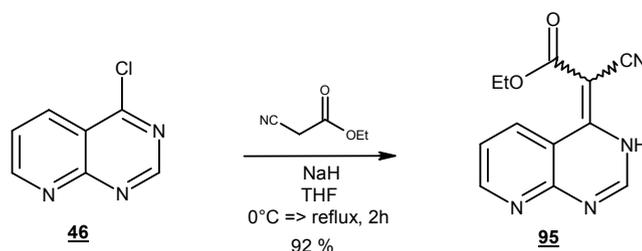


Schéma 59

La réduction d'un groupement cyanoacétate d'éthyle α - β insaturé est documentée ^[281, 282]. Pour notre part, nous citerons celle décrite sur le noyau indole (Schéma 60).

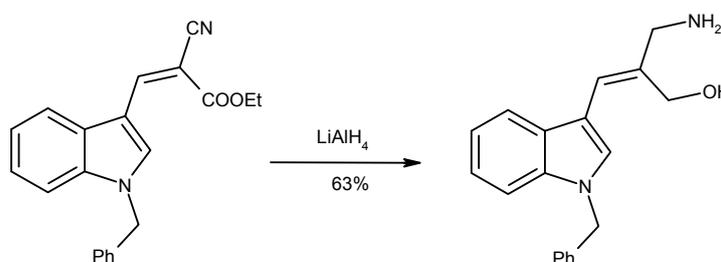


Schéma 60

Que ce soit avec 3 ou 10 équivalents de LiAlH_4 dans l'éther ou le THF, à température ambiante, à reflux voir sous irradiation micro-ondes, la réduction n'a jamais été observée tandis que le produit de départ **95** toujours présent.

En parallèle, la même étude a été menée sur le composé chloré en position 2. Le sommet 4 est aisément substitué par le cyanoacétate d'éthyle et le produit **96** ainsi obtenu avec un rendement de 83% présente, une fois encore, la double liaison en situation exocyclique. La présence du chlore permet alors d'envisager le couplage de Suzuki, mais dans le cas présent, il perd toute réactivité : l'effet électroattracteur du groupement cyanoacétate est suffisant pour induire la perte du caractère aromatique de la structure.

Puisque nous ne sommes pas parvenus à réduire le groupement cyanoacétate et que ce dernier modifie la réactivité de notre structure, nous avons opté pour une décarboxylation du produit. Nous espérons ainsi diminuer l'effet électroattracteur, permettant la réaromatisation.

De nombreuses méthodes sont connues pour mener à bien la décarboxylation des cyanoester. Nous opterons pour une hydrolyse de l'acide après saponification de l'ester ^[283] ou bien pour l'utilisation du chlorure de lithium en présence d'eau dans le DMSO porté au reflux ^[284]. Les produits **95** et **96** sont saponifiés dans l'hydroxyde de sodium porté au reflux

puis sont soumis à un traitement par l'acide chlorhydrique (Schéma 61, Tableau 25). Les rendements de ces réactions ne sont que de 28% et 13% respectivement, c'est pourquoi nous avons tenté la décarboxylation du composé **95** par action du chlorure de lithium dans le DMSO. Que ce soit à 130 ou à 150°C seul le produit de départ est présent, le sel a donc été changé pour du bromure de lithium ce qui nous a conduit au produit attendu avec un rendement de 40%.

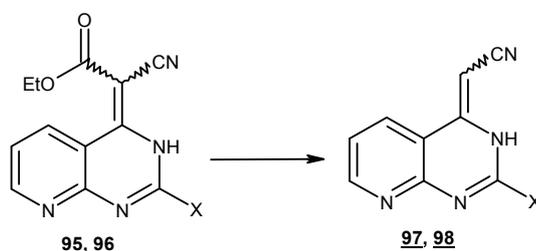


Schéma 61

Produit de départ	X	Solvant	Réactif	Température	Produit obtenu	Rendement
95	H	Eau	a) NaOH 1N, b) HCl	a) reflux, b) 0°C, 1h	97	28%
		DMSO	LiCl, H ₂ O	130°C, 2h	95	70%
		DMSO	LiCl, H ₂ O	150°C, 2h	95	50%
		DMSO	LiBr, H ₂ O	150°C, 2h	97	40%
96	Cl	Eau	a) NaOH 1N, b) HCl	a) reflux, b) 0°C, 1h	98	13%

Tableau 25 : Décarboxylation des produits **95** et **96**

Les produits **97** et **98** présentent toujours une double liaison exocyclique. Nous avons toutefois envisagé la réduction du nitrile du composé **97** en présence de LiAlH₄. Mais comme précédemment nous n'avons pas observé de conversion, seul le produit de départ étant retrouvé.

La méthode mettant en jeu l'entité cyanoacétate ne permet pas de fonctionnaliser, comme nous le souhaitons, le noyau pyridopyrimidine par la chaîne carbonée. Il faut donc envisager une autre voie de synthèse pour parvenir au produit désiré. Mais, faute de temps, l'alternative, consistant en l'insertion de la dite chaîne par couplage sur une 4-méthylsulfanyl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, n'a pas pu être explorée. D'autant que, par ailleurs, nous nous sommes intéressés à une autre série de composés, à noyaux imidazo[1,2-*a*]pyridine, pour laquelle les premiers résultats biologiques sur les récepteurs MT₁ et MT₂ sont prometteurs.

IX Résultats biologiques sur les récepteurs MT₁, MT₂ et 5HT_{2c}

IX.1 Evaluation de l'affinité

Les tests biologiques ont été réalisés au sein des Laboratoires Servier.

L'affinité des structures pour les récepteurs MT₁ et MT₂ a été étudiée in vitro sur des cellules recombinantes exprimant l'un ou l'autre de ces récepteurs. Pour ce faire on a mesuré

leur capacité à déplacer un ligand de référence radiomarqué du site actif du récepteur dans notre cas la 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine.

Tout couple ligand-récepteur est caractérisé par sa constante de dissociation Kd (exprimée en mol.l⁻¹) mesurée à l'équilibre.



[L*] = concentration du radioligand de référence à l'équilibre

[RL*] = concentration du complexe ligand-récepteur à l'équilibre

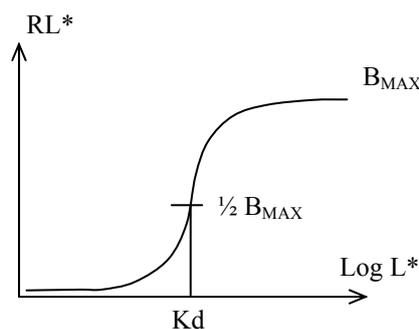
[R] = concentration du récepteur à l'équilibre

Le paramètre B_{MAX} indique le nombre total de sites qui peuvent être occupés par le ligand, il peut être estimé en présence d'un large excès de celui-ci.

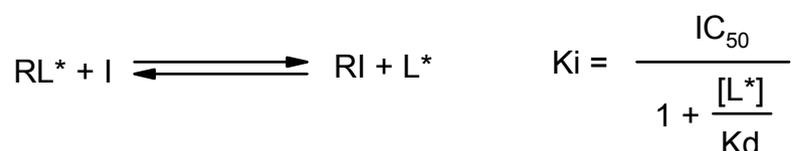
$$B_{MAX} = [R] + [RL^*] \quad \text{d'où} \quad [RL^*] = B_{MAX} \frac{[L^*]}{Kd + [L^*]}$$

Il en découle que si [RL*] = ½ B_{MAX} alors Kd = [L*]

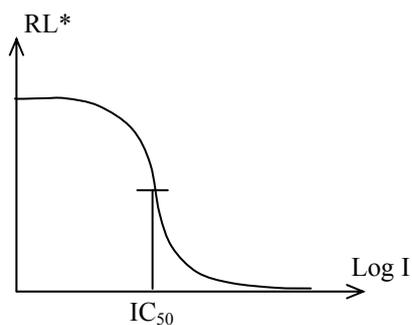
Kd représente donc la concentration du ligand nécessaire à l'occupation de 50 % des récepteurs.



Dans un deuxième temps le ligand I dont on veut connaître l'affinité pour le récepteur est ajouté. Dans notre cas il entre en compétition avec la 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine (L*) et la déplace de ses sites de liaison. La concentration nécessaire à ce déplacement dépendra de l'affinité de ce nouveau ligand pour le récepteur.

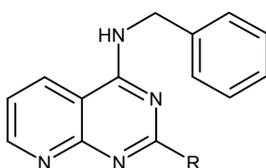


L'IC₅₀ correspond à la concentration qui provoque 50% du déplacement de la liaison du ligand radioactif. Il est fonction de la concentration du ligand L* dans le milieu. La constante d'inhibition Ki peut-être déterminée à partir de cette valeur, contrairement à l'IC₅₀ elle ne dépend pas de la concentration en L* mais caractérise l'affinité du ligand I pour le récepteur.



IX.2 Produits du projet Urotensine

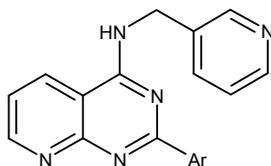
Série 4-benzylamine



Produits		<u>5</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>20</u>
R		Cl							
Ki (μ M)	MT ₁	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	MT ₂	> 10	3,8	1,7	> 10	9,2	2,7	0,88	> 10

L'ensemble des produits synthétisés en série 4-benzylamine présentent une affinité pour les récepteurs MT₁ et MT₂ supérieur au micromolaire (la MLT a une affinité de l'ordre de 0,2 nM pour ces récepteurs). Une petite exception pour le produit **12** qui présente une affinité pour MT₂ de 880 nM avec un rapport MT₁ / MT₂ de l'ordre de 11.

Série 4-aminométhylpyridine et 4-aminopyridine



Produits		<u>13</u>	<u>15</u>	<u>18</u>
Ar				
Ki (μM)	MT ₁	> 10	> 10	6,8
	MT ₂	8,4	> 10	8,4

Ces produits présente très peu d'affinité pour les récepteurs mélatoninergiques.

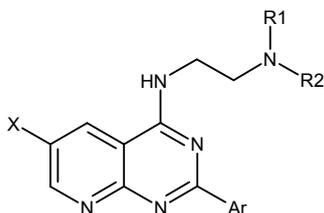
Autres composés

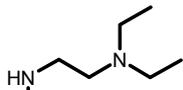
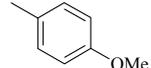
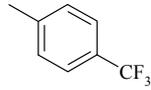
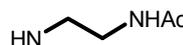
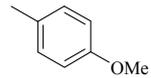
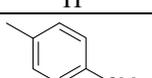
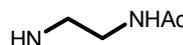
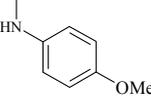
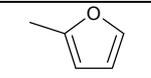
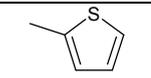
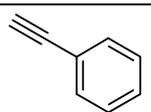
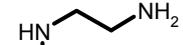
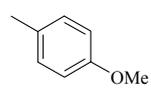
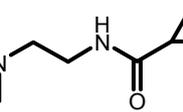
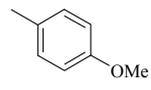
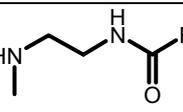
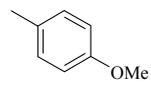
Produits		<u>22</u>	<u>31</u>
Structure			
Ki (μM)	MT ₁	3,7 nM	> 10
	MT ₂	2,3 nM	> 10
	5HT _{2c}	> 10	> 10

Le Palosuran (composé 22) présente une affinité non négligeable pour les récepteurs MT₁ et MT₂.

IX.3 Produits du projet Mélatonine

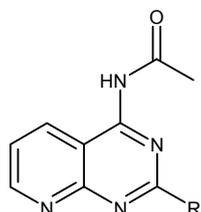
Série 4-N-éthylène diamine

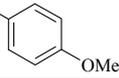


Produits	Chaîne éthylène diamine	Ar	X	Ki (µM)			
				MT ₁	MT ₂	5HT _{2c}	
<u>35</u>	 (R1 = R2 = Et)		H	8,1	> 10	> 10	
<u>36</u>			H	> 10	> 10	> 10	
<u>47</u>	 (R1 = Ac, R2 = H)	H	H	> 10	> 10	> 10	
<u>33</u>		Cl	H	> 10	> 10	> 10	
<u>83</u>			Br	> 10	> 10	> 10	
<u>37</u>			H	> 10	> 10	> 10	
<u>91</u>				H	> 10	> 10	> 10
<u>93</u>				H	> 10	> 10	> 10
<u>88</u>	 (R1 = Ac, R2 = H)		Br	> 10	> 10	35	
<u>38</u>			H	> 10	> 10	> 10	
<u>39</u>			H	> 10	> 10	> 10	
<u>40</u>			H	8,5	> 10	> 10	
<u>42</u>	 (R1 = H, R2 = H)		H	> 10	> 10	1,8	
<u>43</u>	 (R1 = COC ₃ H ₄ , R2 = H)		H	> 10	> 10	> 10	
<u>44</u>	 (R1 = COPh, R2 = H)		H	> 10	> 10	> 10	

La chaîne éthylènediamine n'apporte aucune affinité pour les récepteurs MT₁ et MT₂ au contraire, le composé **39** est moins affiné que le composé **12** sur le récepteur MT₂. La substitution de la position 6 par un halogène n'a pas d'effet sur l'affinité.

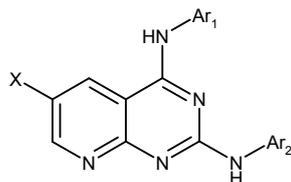
Série 4-N-acétylamine



Produit	R	Ki (μM)		
		MT ₁	MT ₂	5HT _{2c}
48	Cl	> 10	> 10	> 10
51		> 100	> 100	> 100
52		> 100	> 100	> 100
53		> 100	> 100	> 100

Que la position 2 soit substituée ou non, la présence d'un groupement *N*-acétylamine directement sur le cycle n'apporte aucune affinité.

Série 4-N-arylamine



Produit	Ar1	Ar2	X	Ki (μM)		
				MT ₁	MT ₂	5HT _{2c}
<u>58</u>			H	> 10	> 10	> 10
<u>85</u>			Br	> 10	> 10	44
<u>63</u>			H	> 10	> 10	
<u>56</u>			H	> 10	> 10	> 10
<u>64</u>			H	> 10	> 10	
<u>65</u>			H	> 10	> 10	
<u>68</u>			H	> 10	> 10	> 10
<u>60</u>			H	> 10	> 10	> 10

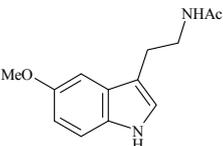
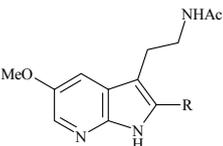
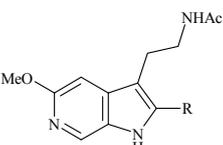
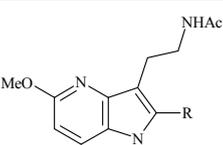
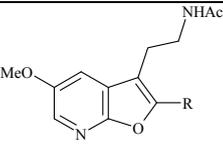
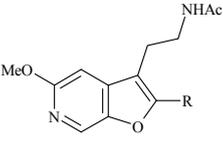
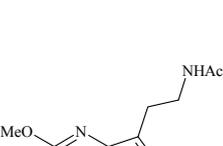
Quelle que soit la nature des aromatiques en positions 2 et 4, aucune affinité pour les récepteurs MT₁ et MT₂ n'est observée.

Au vu de l'ensemble de ces résultats, il apparaît que nos structures ne présentent aucune affinité pour les récepteurs de la mélatonine. Il est donc nécessaire de changer de série.

Cinquième chapitre
Recherche de ligands des récepteurs
de la mélatonine : synthèse de dérivés
à structure
imidazo[1,2-*a*]pyridinique

I Objectif

Au sein du laboratoire, de nombreux travaux ont porté sur l'obtention de ligands des récepteurs de la mélatonine (Tableau 26). Ainsi des analogues mélatoninergiques ont été synthétisés en série pyrrolopyridinique^[244] et furopyridinique^[249]. Ces travaux ont permis de montrer que la fonctionnalisation de ces structures en position 2 par un groupement phényle entraîne une forte hausse de l'affinité pour les récepteurs MT₁ et MT₂. Enfin S. El Kazzouli^[285, 286] a développé des ligands à noyau imidazopyridinique, substitué en 2 par un phényle et en 3 par une chaîne amide ou rétroamide. Tous ces composés ont été testés sur les récepteurs MT₁ et MT₂ : globalement ils ont une bonne affinité mais peu de sélectivité mis à part pour le composé à noyau imidazopyridine présentant une chaîne rétroamide lequel est peu affiné pour MT₁.

Structure	R	MT ₁ : IC ₅₀ (M)	MT ₂ : IC ₅₀ (M)	MT ₁ / MT ₂
 Mélatonine	/	2,00.10 ⁻¹⁰	5,30.10 ⁻¹⁰	0,4
	H	9,20.10 ⁻⁸	2,20.10 ⁻⁷	0,4
	Ph	2,69.10 ⁻⁹	2,24.10 ⁻⁹	1,2
	H	1,56.10 ⁻⁸	7,18.10 ⁻⁸	0,2
	Ph	5,35.10 ⁻¹⁰	9,46.10 ⁻¹⁰	0,6
	H	9,68.10 ⁻¹⁰	9,64.10 ⁻¹⁰	1
	Ph	8,69.10 ⁻¹¹	9,05.10 ⁻¹¹	1
	Ph	5,32.10 ⁻⁹	2,20.10 ⁻⁹	2,4
	H	1,00.10 ⁻⁷	1,22.10 ⁻⁷	0,8
	Ph	4,16.10 ⁻¹⁰	2,80.10 ⁻¹⁰	1,5
	H	1,60.10 ⁻⁹	1,10.10 ⁻⁹	1,5
	Ph	4,00.10 ⁻¹¹	1,40.10 ⁻¹⁰	0,3
	Napht	198.10 ⁻⁹	1,30.10 ⁻⁹	150

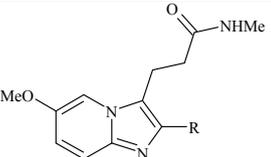
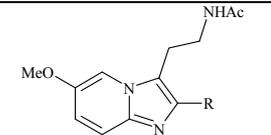
	Ph	$1,10 \cdot 10^{-6}$	$5,88 \cdot 10^{-8}$	18,7
	Ph	$2,80 \cdot 10^{-8}$	$8,00 \cdot 10^{-9}$	3,5

Tableau 26 : Les ligands mélatoninergiques synthétisés au sein de notre laboratoire

Sachant que l'ajout d'une fonction hydroxyméthyle sur la chaîne latérale de l'Agomélatine conduit à des composés originaux intéressants^[278], et sachant que l'analogue de la mélatonine à noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine présente une très bonne affinité sur les récepteurs MT₁ et MT₂, nous avons choisi de synthétiser des homologues à chaîne ramifiée (Figure 38).

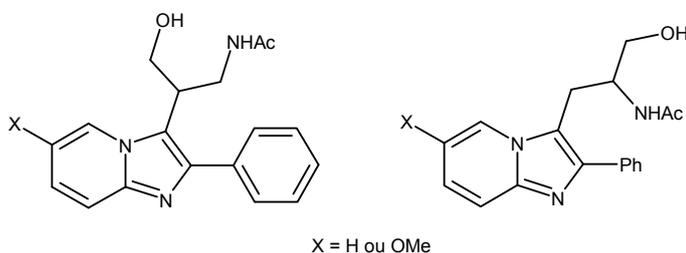


Figure 38

II Intérêts biologiques des d'imidazo[1,2-*a*]pyridines

Parmi les nombreux composés à structure imidazo[1,2-*a*]pyridinique décrits dans la littérature, plusieurs activités biologiques ont été rapportées dont notamment une activité antivirale^[287-293], une activité anti-acide^[287, 294], certains sont des inhibiteurs des canaux calciques ou présentent une activité anesthésique^[295], tandis que d'autres sont des ligands des plaques β -amyloïde^[296-299]. Mais la structure la plus utilisée en thérapeutique est le Zolpidem, Stilnox® (Figure 39) pour son effet hypnotique et largement prescrit comme somnifère. De nombreux autres analogues du Zolpidem à noyau imidazopyridines ont été développés^[300].

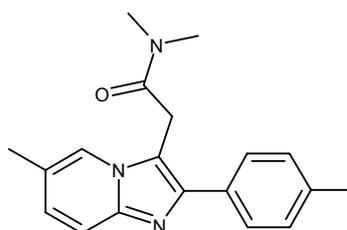


Figure 39 : le Zolpidem

III Synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines substituées en 3 par une chaîne *N*-(3-hydroxy-prop-2-yl)-acétamide

Notre premier objectif est la synthèse de l'analogue présentant un motif hydroxyméthyle en β de l'amide (Figure 40).

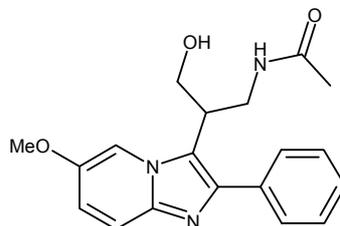


Figure 40

III.1 Rappels sur la synthèse d'imidazopyridines

Parmi les nombreuses méthodes de cyclisation décrites pour l'obtention des imidazo[1,2-*a*]pyridines ^[289, 300-309], la réaction multicomposants entre aldéhydes, isonitriles et 2-aminopyridines, ainsi que la cyclisation par condensation d'une halocétone et de la 2-aminopyridines sont de loin les plus utilisées pour la synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines ^[310]. C'est cette dernière voie qui nous a permis de réaliser le produit de cyclisation non fonctionnalisé en position 3 à partir duquel la synthèse de l'analogue mélatoninergique a été envisagée.

III.2 Synthèse des d'imidazo[1,2-*a*]pyridines de départ

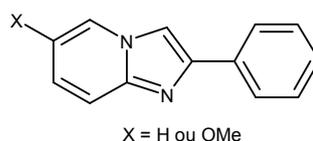


Figure 41

L'imidazopyridine non substituée en 6 est obtenue directement à partir de la 2-aminopyridine, en revanche, la 6-méthoxyimidazopyridine provient d'une réaction de méthylation réalisée avant ou après cyclisation du dérivé bromé correspondant (Schéma 62).

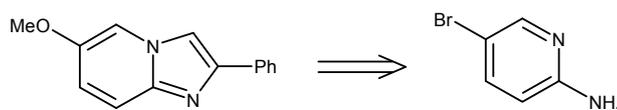


Schéma 62

La 2-aminopyridine substituée ou non en 5 réagit en présence de 2-bromoacétophénone et d'hydrogencarbonate de sodium dans l'éthanol avec un bon rendement (Schéma 63).

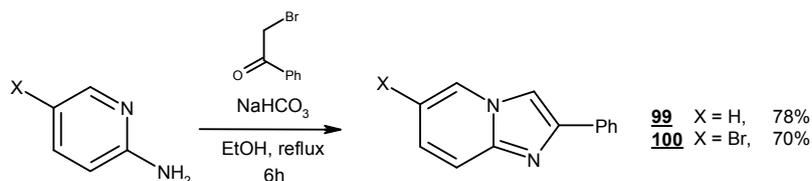


Schéma 63

La substitution du brome du produit **100** par un groupement méthoxy peut être réalisée par un couplage de Buchwald ^[270] selon les conditions décrite par S. El Kazzouli sur ce dérivé ^[285]. La réaction est réalisée en présence de 1,10-phénantroline, de CuBr, de carbonate de césium et de méthanol dans un tube scellé pendant 24h à 110°C (Schéma 64). Au cours de celle-ci, un produit secondaire, issu de la déhalogénéation et difficilement séparable du produit attendu, est isolé. Une alternative consiste à réaliser la cyclisation sur la 5-méthoxy-2-aminopyridine, obtenue à partir de l'analogue bromé dans les mêmes conditions. La méthyoxylation de la 5-bromo-2-aminopyridine conduit à des rendements proches de ceux obtenus sur le produit cyclisé mais le produit de déhalogénéation est présent en plus faible proportion tandis que la purification s'est révélée plus aisée.

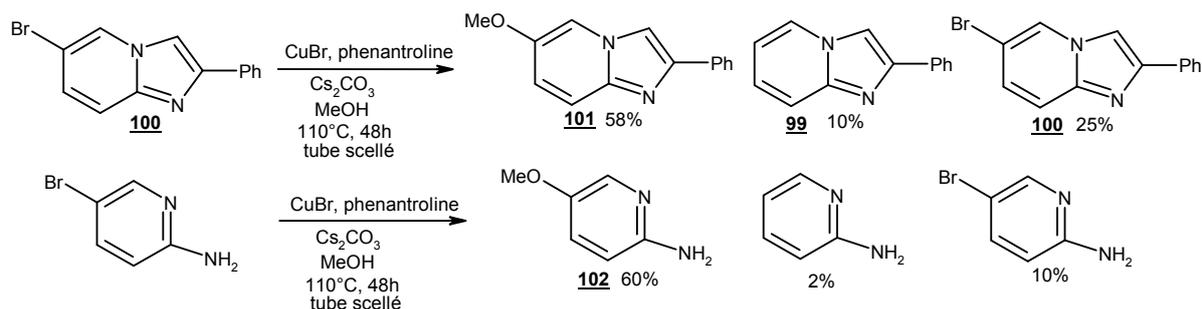


Schéma 64

La cyclisation du produit **102** est alors obtenue avec un rendement de 68% (Schéma 65).

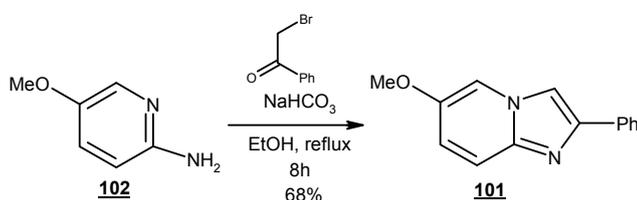


Schéma 65

III.3 Fonctionnalisation en position 3

Les produits de cyclisation **99** et **101** ayant été obtenus, la substitution du sommet 3 peut dès lors être abordée. Pour ce faire, plusieurs méthodes ont été envisagées.

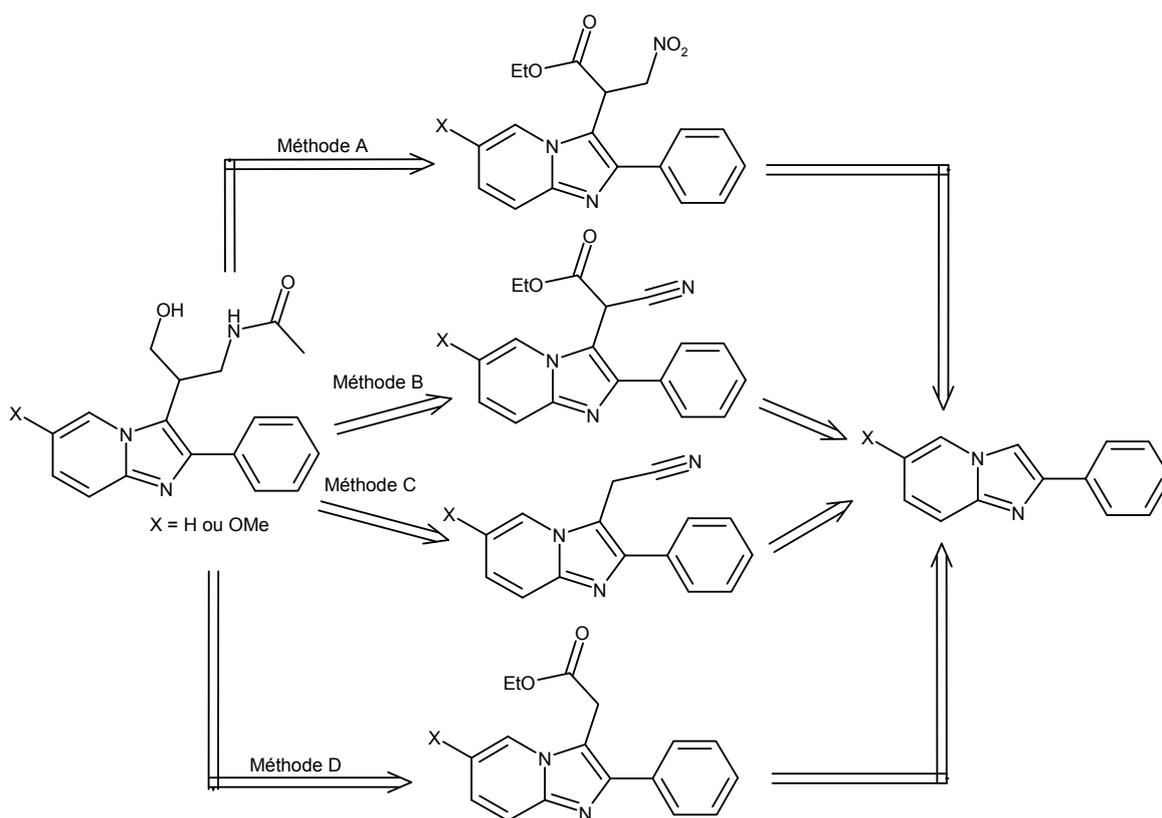


Schéma 66

Méthode A : réduction d'une chaîne 3-nitro-2-yl-propionate d'éthyle.

Méthode B : réduction d'une chaîne cyanoacétate d'éthyle.

Méthode C : fonctionnalisation en α d'un groupement nitrile suivi d'une réduction.

Méthode D : formylation en α d'une fonction ester puis réduction.

III.3.1 Méthode A

Dans cette méthode la chaîne latérale est obtenue par réduction d'un β nitro ester après fonctionnalisation de la position 3 de l'imidazopyridine (Schéma 67).

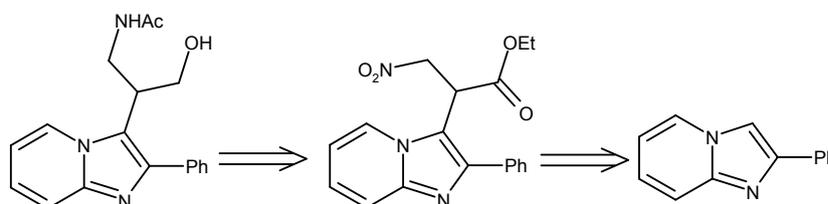


Schéma 67

L'utilisation de chlorure de cérium comme catalyseur a tout d'abord été décrite pour l'attaque nucléophile du sommet 3 de l'1H-indole sur des électrophiles ^[311] puis a été reprise

sur des nitrovinyles en présence de chlorure de cérium et d'iodure de sodium dans la silice [312, 313]

La synthèse du 3-nitroacrylate d'éthyle, déjà disponible au sein du labo, est décrite dans la littérature par action de N_2O_4 puis de I_2 sur un acrylate suivie d'une élimination de HI [314, 315]. Des essais ont été réalisés sur les composés **99** et **101** en présence de chlorure de cérium et d'iodure de sodium dans la silice mais sans résultat, seul le produit de départ étant récupéré (Schéma 68).

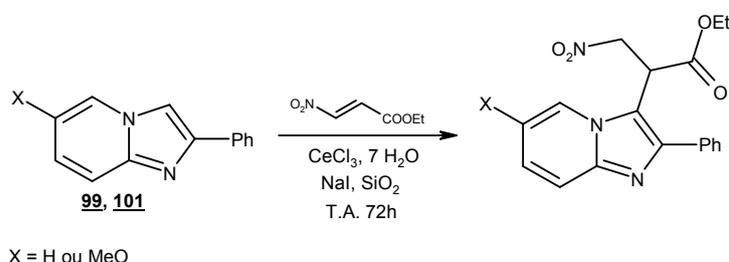


Schéma 68

Le composé de départ restant inerte dans ces conditions, nous nous sommes orientés vers les conditions de Heck décrites pour le couplage du dérivé iodé sur l'acrylate d'éthyle [285]. Le produit **99** réagit en présence de *N*-iodosuccinimide pour conduire au composé **103** avec un rendement de 90% (Schéma 69) [287] lequel est engagé en présence du 3-nitroacrylate d'éthyle, de chlorure de palladium-bis-diphénylphosphinoférocène et de diisopropyléthylamine dans le dioxane. Après 72h de réaction, seul le composé déhalogéné est présent.

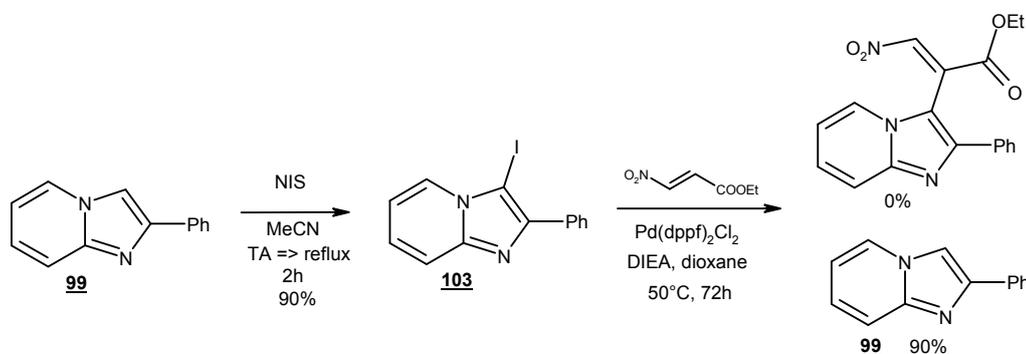


Schéma 69

Ne parvenant pas à fonctionnaliser la position 3 avec le nitroacrylate, nous avons opté pour la voie suivante.

III.3.2 Méthode B

Cette synthèse fait intervenir la réduction d'un groupement cyanoacétate d'éthyle placé en position 3 du noyau imidazopyridine par substitution du composé iodé correspondant (Schéma 70).

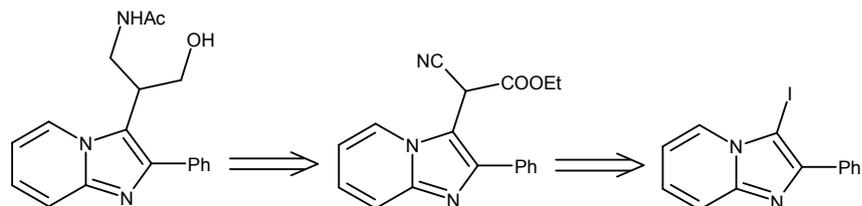


Schéma 70

L'arylation de malonate, de malonitrile et de cyanoacétate a été décrite avec plusieurs groupements type benzénique en présence de chlorure de palladium bistriphénylphosphine et de terbutanolate de potassium ^[316]. Nous avons appliqué ces conditions à notre série en présence de terbutanolate de potassium ou d'hydrure de sodium mais dans un cas comme dans l'autre, seul le produit de déhalogénéation est récupéré (Schéma 71, Tableau 27). Récemment, le couplage d'un malonate a été décrit sur la pyridine en présence de CuI et d'acide 2-picolinique comme ligand dans le THF ou le dioxane ^[317]. Nous avons testé cette méthode mais sans plus de résultat.

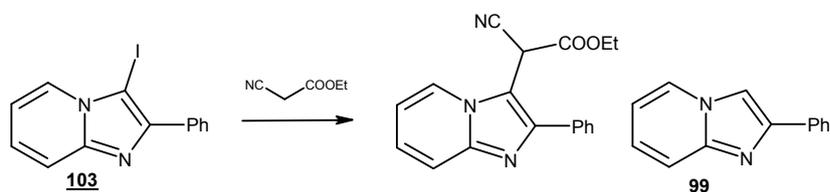


Schéma 71

Solvant	Catalyseur	Base	Température	Résultat
DME	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	tBuOK	Reflux	Produit <u>99</u> : 90%
DME	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	NaH	Reflux	Produit <u>99</u> : 85%
THF	CuI, acide 2-picolinique	Cs ₂ CO ₃	70°C, tube scellé	Produit <u>99</u> : 95%

Tableau 27

Cette méthode n'ayant pas abouti, il a été nécessaire de changer de voie.

III.3.3 Méthode C

Le produit attendu pourrait être obtenu par fonctionnalisation de la chaîne latérale en α d'un nitrile suivie d'une réduction (Schéma 72). La fonction nitrile est obtenue par substitution de l'amine correspondante elle-même provenant de l'imidazopyridine non fonctionnalisé en 3.

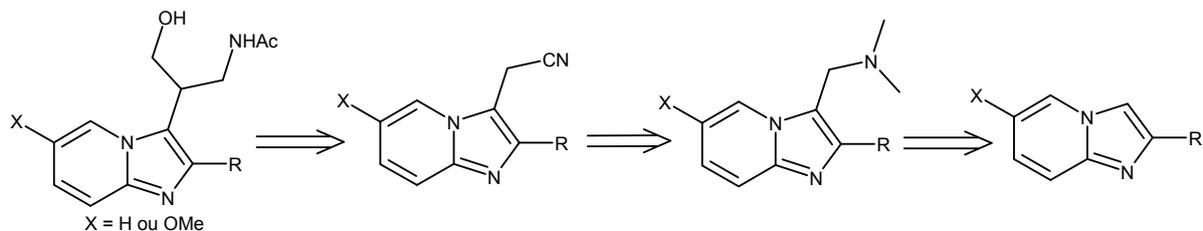


Schéma 72

L'obtention de la fonction nitrile est décrite à partir de l'imidazopyridine selon la méthode suivante^[318-320]. Les composés **99** et **101** sont engagés dans une réaction de type Mannich en présence d'iodure de *N,N*-diméthylméthylène ammonium, appelé sel d'Eschenmoser, pour conduire aux produits **104** et **105** de façon quasi quantitative (Schéma 73). La base de Mannich réagit ensuite avec l'iodure de méthyle pour générer l'ammonium quaternaire.

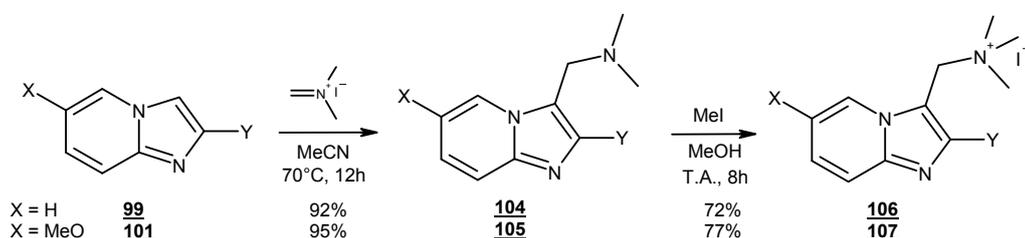


Schéma 73

L'ammonium quaternaire est un bon groupement partant, sa substitution par un cyanure est décrite en série imidazopyridine^[319-321], indolique^[322-326] et uracile^[327]. La réaction a été réalisée en présence de 10 équivalents de cyanure de potassium (Schéma 74).

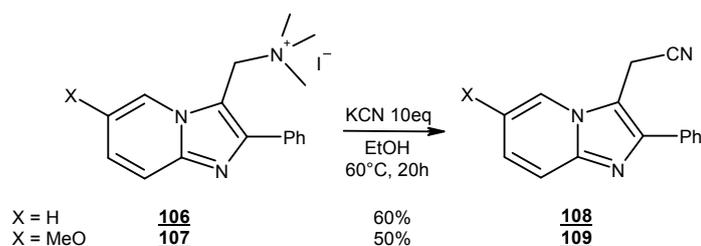


Schéma 74

D'une part cette voie de synthèse pose le problème de l'utilisation de cyanure en excès et d'autre part elle conduit à des rendements moyens. Une autre approche a donc été envisagée : le composé fonctionnalisé peut être directement obtenu par cyclisation de la 2-aminopyridine correspondante et un dérivé de la 2-bromoacétophénone présentant la fonction nitrile, dérivé qui est, lui-même, synthétisé à partir de la benzoïne (Schéma 75).

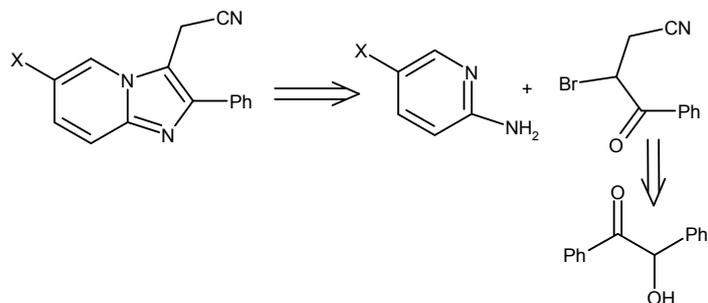


Schéma 75

L'obtention du 4-oxo-4-phényl-butyronitrile est décrite en milieu anionique par réaction de la benzoïne sur l'acrylonitrile suivie d'un clivage de l'intermédiaire formé par du KCN déposé en quantité catalytique ^[328, 329]. En effet, en présence d'ions cyanure, deux molécules de benzaldéhyde se condensent de façon réversible selon le mécanisme décrit ci-dessous ^[330, 331] (Schéma 76). L'équilibre est en faveur de la benzoïne mais après substitution de celle-ci, la réaction est orientée vers la rétrocondensation.

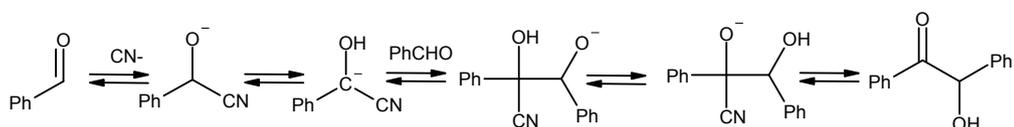


Schéma 76

Le composé **110** peut être obtenu selon ce mécanisme par le mélange du benzaldéhyde, de l'acrylonitrile et du cyanure de sodium ^[332]. Néanmoins, il est rapporté, par ailleurs, que cette réaction présente des résultats incertains ^[328], ce que nous avons pu constater. Par contre, la rétrocondensation de la benzoïne a permis l'obtention du composé **110** en deux étapes, addition de Michael puis clivage (Schéma 77), réalisées en un pot avec un rendement global de 79% (litt 90%).

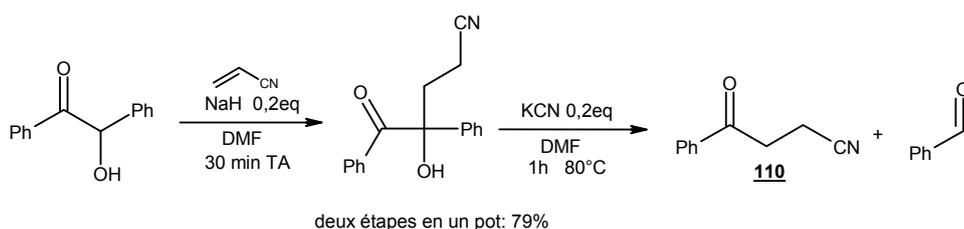


Schéma 77

La bromation du produit **110** n'est pas décrite dans la littérature par contre plusieurs exemples sont rapportés en α d'une phénone et notamment sur le 4-oxo-4-aryl-butyrates d'éthyle. Nous avons donc testé plusieurs conditions (Schéma 78, Tableau 28). Tout d'abord en présence de brome dans le tétrachlorure de carbone ^[320] mais sans succès puis en présence d'un acide de Lewis, le chlorure d'aluminium ^[333, 334]. Enfin la réaction a été possible dans l'éther : à température ambiante la conversion est faible, il faut réaliser la réaction au reflux de l'éther tout en ajoutant le brome progressivement.

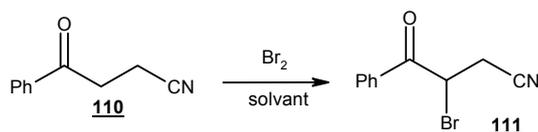


Schéma 78

Conditions	Température	Produit 110	Produit 111
CCl ₄	T.A.	70%	0%
CCl ₄	Reflux	0%	0%
AlCl ₃ , CH ₂ Cl ₂	T.A.	80%	0%
AlCl ₃ , Et ₂ O	T.A.	60%	30%
Et ₂ O	T.A.	75%	20%
Et ₂ O	Reflux	0%	25%
Ajout progressif du brome, Et ₂ O	Reflux	0%	68%

Tableau 28 : Bromation du produit **110**

En fin de compte, nous avons déposé 2,5 équivalents de brome goutte à goutte dans une solution d'éther portée au reflux. Après consommation totale du produit de départ, nous isolons le produit attendu avec un rendement de 68% tandis que le produit **112**, issu de l'élimination du brome, est présent à 5% (Schéma 79).

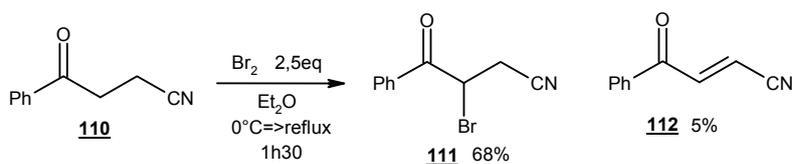


Schéma 79

La cyclisation en présence de 2-aminopyridine est décrite sur le 3-chloro-4-oxo-pentanenitrile dans le méthanol à reflux pendant 24h ^[319, 321]. Ces conditions ont été appliquées au produit **111** en présence de 2-aminopyridine (Schéma 80, Tableau 29)

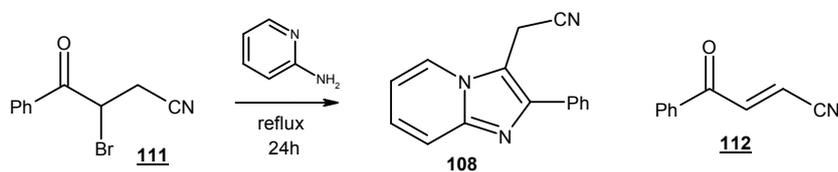


Schéma 80

Solvant	Base	Produit 108	Produit 112
MeOH	NaHCO ₃	0%	0%
MeOH	/	5%	70%
EtOH	/	55%	

Tableau 29 : Cyclisation du produit **111** en présence de 2-aminopyridine

En présence de NaHCO₃ seule la dégradation du produit **111** a été observée, la réaction a donc été testée sans base. Au reflux du méthanol (65°C) une faible conversion a lieu mais la réaction d'élimination est très majoritaire. En revanche la même réaction au reflux de l'éthanol (78°C) a conduit au produit attendu avec un rendement de 55% alors que le produit **112** n'a pas été mis en évidence.

Dans un autre essai, nous avons engagé le produit **112** en présence de 2-aminopyridine au reflux de l'éthanol. Le composé **108** est alors isolé avec un rendement de 40% (Schéma 81).

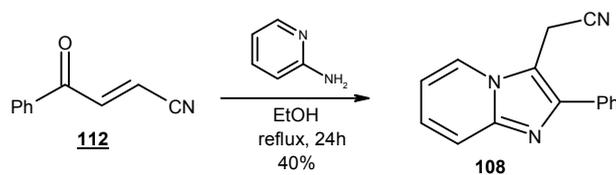


Schéma 81

Il est vraisemblable qu'en présence de 2-aminopyridine, le dérivé bromé subisse tout d'abord une réaction d'élimination qui conduit à l'intermédiaire **112**. Ce dernier réagit avec la 2-aminopyridine *via* une addition de type 1-4 à condition de porter le milieu réactionnel à 78°C.

Le composé **108** a été obtenu selon deux méthodes, à partir de l'imidazopyridine **99** ou bien par cyclisation du composé **111**, lesquelles méthodes présentent des rendements globaux assez proches, le seul avantage de la deuxième est l'utilisation de faibles quantités de cyanure.

Dès lors, nous avons cherché à substituer le carbone en α du nitrile par un groupement hydroxyméthyle ou carbonyle. Pour ce faire, l'anion est tout d'abord formé par action du LDA à -78°C dans le THF, puis mis en présence de paraformaldéhyde, de formaldéhyde obtenu par craquage, de carbonate d'éthyle ou de DMF. A chaque fois seul le produit de départ est récupéré. L'utilisation de LiHMDS ou d'une base plus faible comme le carbonate de potassium, que ce soit à basse température ou au reflux, n'a pas permis la substitution en α du nitrile

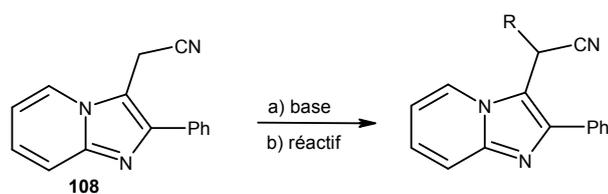


Schéma 82

La substitution en α du nitrile n'ayant pu aboutir, nous avons cherché à substituer différemment le sommet 3 de l'imidazopyridine.

III.3.4 Méthode D

Le produit recherché peut être obtenu par la réduction de la chaîne latérale possédant une entité méthoxylimine en β de la fonction ester (Schéma 83). Cette chaîne est issue de la

fonctionnalisation de l'imidazopyridin-3-yl-acétate d'éthyle lequel est généré soit directement à partir d'imidazopyridine soit par cyclisation du 4-oxo-4-phényl-butyrates d'éthyle.

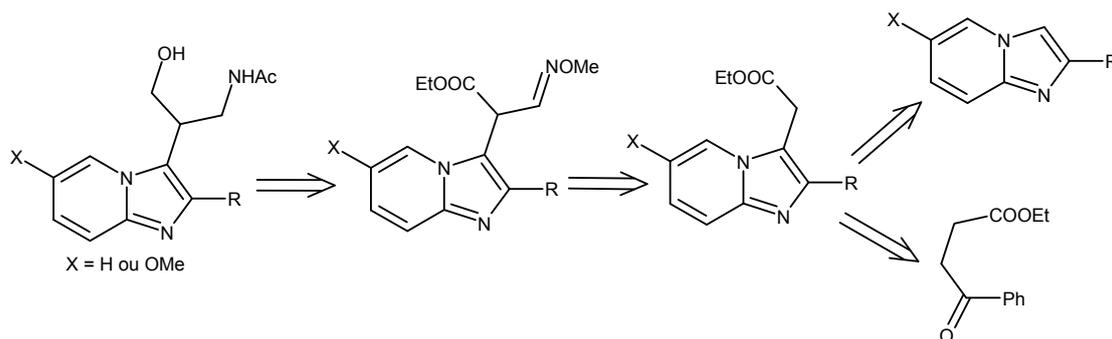


Schéma 83

La fixation en position 3 par la chaîne méthylcarbéthoxy a été décrite dans la littérature par Laufer et Coll. par action du diazoacétate d'éthyle et de cuivre au reflux du toluène [300, 335]. Cette réaction a été optimisée par S. El Kazzouli [285] par ajout au cours de la réaction de 3 équivalents de diazoacétate d'éthyle sur le dérivé méthoxylé en 6. Nous avons repris ces dernières conditions et obtenu les produits **113** et **114** avec des rendements de 60 et 40% respectivement (Schéma 84).

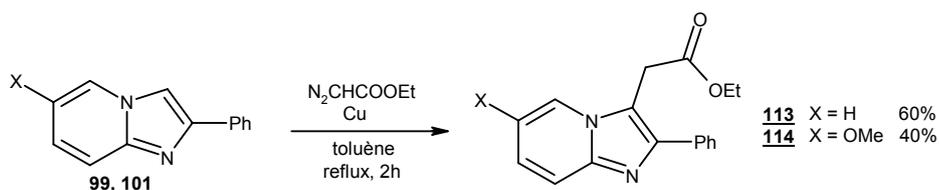


Schéma 84

Vus les résultats de ce couplage, variables et n'excédant pas 60%, la synthèse du produit **113** a été envisagée par cyclisation du 4-oxo-4-phényl-butyrates d'éthyle (Schéma 85).

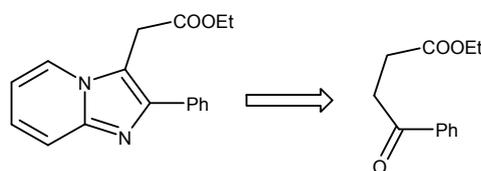


Schéma 85

La bromation d'un 4-oxo-4-aryl-butyrates ou de l'amide correspondante a été décrite en présence de brome dans le tétrachlorure de carbone [320, 336, 337]. Le 4-oxo-4-phényl-butyrates d'éthyle n'étant pas commercialisé, nous sommes partis de l'ester de méthyle et avons repris les conditions utilisées sur le produit **110**. La bromation dans l'éther au reflux sous l'action du brome ajouté goutte à goutte est quantitative (Schéma 86).

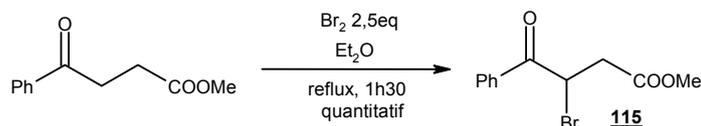


Schéma 86

La cyclisation d'une α -bromocétone comportant une chaîne latérale estérifiée a été décrite sur la 2-aminopyridine en 1965 par Lombardino ^[338], puis par d'autres équipes ^[318, 320, 337] ainsi que sur des 2-aminopyridazines ^[339]. Le composé **115** est donc mis en présence de 2-aminopyridine dans l'éthanol au reflux mais, comme on pouvait s'y attendre, deux produits sont mis en évidence, d'une part le produit attendu **116** et d'autre part, le produit **113**, issu de la transestérification avec des rendements de 60% et 20% respectivement. La réaction a donc été menée dans le méthanol en tube scellé sous irradiations micro-onde à 100°C. Le produit attendu est alors obtenu avec un rendement de 26% tandis que la formation du produit **117**, issu de l'élimination du brome, est obtenue à 62% (Schéma 87).

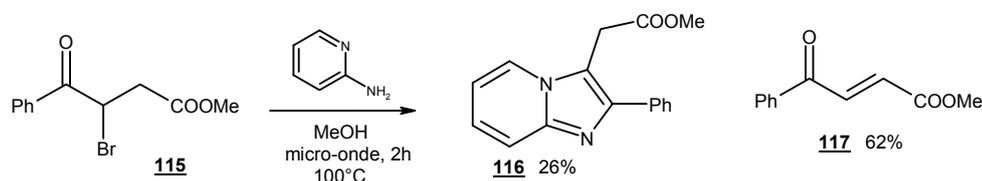


Schéma 87

Le produit d'élimination permet aussi la cyclisation, cette réaction a été décrite par Engler ^[340]. C'est pourquoi le produit **117** est mis en réaction dans les conditions décrites précédemment pour conduire au produit **116** attendu avec un rendement de 30%. Ce rendement étant faible, cette deuxième voie de synthèse ne paraît pas plus intéressante. Cependant le 4-oxo-4-phénylbut-2-énoate d'éthyle est commercialisé de sorte que le produit **113** peut être obtenu en une seule étape. Le 4-oxo-4-phénylbut-2-énoate d'éthyle est mis en présence de 2-aminopyridine dans l'éthanol au reflux pour conduire au composé attendu avec un rendement de 40% (Schéma 88).

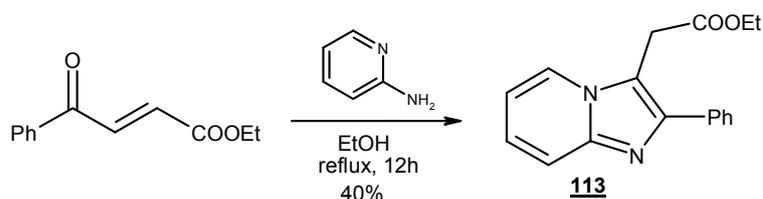


Schéma 88

La formylation en α d'un ester grâce au formate d'éthyle est bien connu ^[341, 342], il est alors possible d'introduire l'azote *via* l'utilisation d'une *O*-méthylloxime ^[342]. Afin d'introduire en α de l'ester du produit **113** un motif formyle ou une entité carbéthoxy, nous avons cherché à condenser le DMF ou le formiate d'éthyle. Pour ce faire, nous avons testé plusieurs bases : le LiHMDS, le LDA, le NaH, le MeONa ou le K₂CO₃ mais sans résultat. Nous retrouvons systématiquement le produit de départ voire de la dégradation.

III.4 Méthode E : Cyclisation sur des dérivés de l'acétophénone

N'ayant pu fonctionnaliser ni en α du nitrile ni en α de l'ester, la synthèse de l'analogue mélatoninergique a été envisagée par cyclisation d'un dérivé de la 2-bromoacétophénone comportant la chaîne latérale attendue.

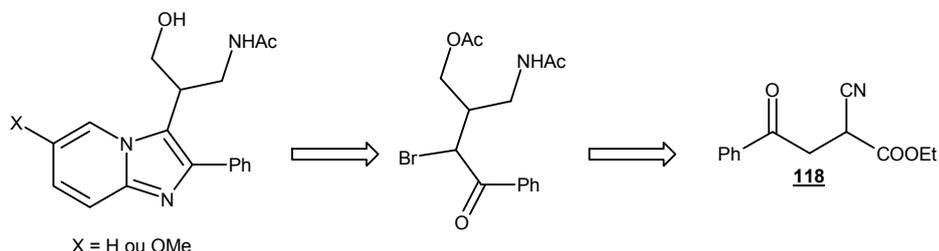


Schéma 89

Le produit de départ est issu de l'addition du cyanoacétate d'éthyle sur la 2-bromoacétophénone ^[343]. La réaction a lieu en présence de carbonate de potassium dans l'acétone placée à 0°C puis à température ambiante pour générer le produit attendu **118** avec un rendement de 88% et le produit de double substitution **119** avec un rendement de 7% (Schéma 90).

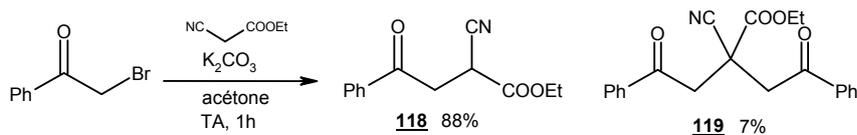


Schéma 90

Dans un premier temps, nous avons envisagée la cyclisation après bromation du produit **118**. L'obtention du 2-bromo-1-(*p*-bromobenzoyl)-1,2-diphényléthane a été décrite dans la littérature en présence de brome ^[344], mais la transposition de ces conditions à notre dérivé, que ce soit dans le tétrachlorure de carbone ou dans l'éther, n'a pas abouti. Le produit bromé étant vraisemblablement trop instable, la réduction du groupement cyanoacétate d'éthyle s'est imposée.

L'utilisation de LiAlH₄ dans le THF est la méthode de choix pour réduire un nitrile et un ester, mais il devient alors nécessaire de former un acétal afin de protéger la fonction cétone. Cette protection est décrite sur la 4-oxo-4-phényl-butanoate éthyle et sur le 2-cyano-4-oxopentanoate d'éthyle en présence de 2 équivalents d'éthylène glycol et 0,01 équivalent d'acide paratoluène sulfonique dans le benzène au reflux ^[345, 346]. L'eau formée est éliminée par distillation azéotropique grâce à l'utilisation d'un Dean-Stark (Schéma 91, Tableau 30).

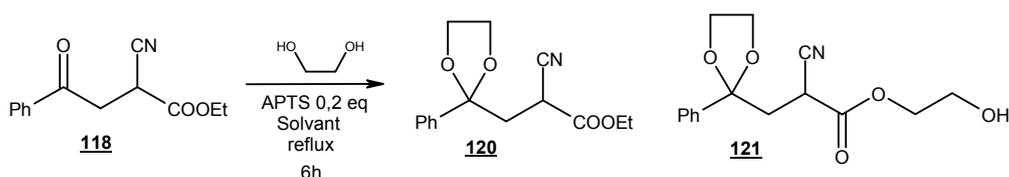


Schéma 91

Ethylène glycole	Solvant	Produit 118	Produit 120	Produit 121
2 eq	Benzène	85%	10%	0%
2 eq	Toluène	40%	10%	0%
Cosolvant	Benzène	0%	40%	34%

Tableau 30 : Protection de la fonction cétone sur le produit **118**

Après plusieurs essais, il s'avère que la cétone **118** est peu réactive et que, pour permettre une conversion totale, l'éthylène glycol doit être utilisé comme cosolvant avec le benzène (1/1). Mais dans ces conditions, le produit **121**, issu de la transestérification, a été retrouvé en grande quantité. Sa présence n'est pas véritablement un problème car il est aisément séparable et surtout la réduction reste envisageable avec ou sans protection de la fonction alcool.

Vu la difficulté à former l'acétal à partir de la cétone **118**, nous avons voulu réaliser la protection de la 2-bromoacétophénone, avant substitution par le cyanoacétate. Cette réaction est beaucoup plus aisée avec un rendement de 84% (Schéma 92). La substitution du brome par un malonate est décrite sur le 2-bromométhyl-[1,3]dioxolane en présence de *t*BuOK, de NaH ou de K₂CO₃ avec des rendements allant de 45 à 65%^[347-350]. Dans les conditions utilisées précédemment, la substitution par le cyanoacétate d'éthyle n'a pu être observée, même au reflux, tandis que l'utilisation du *t*BuOK n'a pas eu de meilleur résultat. L'acétale **120** est donc formé selon la première méthode.

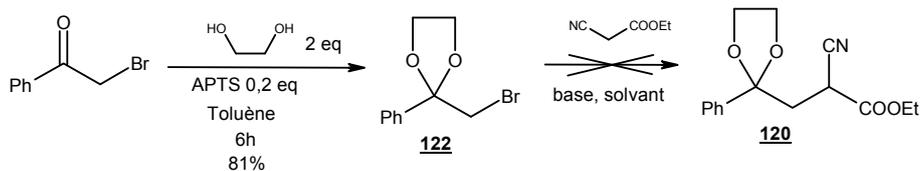


Schéma 92

La réduction du groupement cyanoacétate d'éthyle est décrite, entre autre, sur le 2-cyano-4,4-diéthoxybutanoate d'éthyle en présence de LiAlH₄^[345, 351]. Afin d'obtenir une réduction totale du composé **120**, la quantité de LiAlH₄ a due être ammenée à 8 équivalents (Schéma 93). L'aminoalcool obtenu, peu stable, est immédiatement engagé dans la réaction suivante après traitement. Les fonctions amine et alcool sont acétylées dans les conditions classiques, en présence d'anhydride acétique dans la pyridine à température ambiante. Le produit **123** est obtenu avec un rendement global de 70% sur les étapes de réduction et d'acétylation.

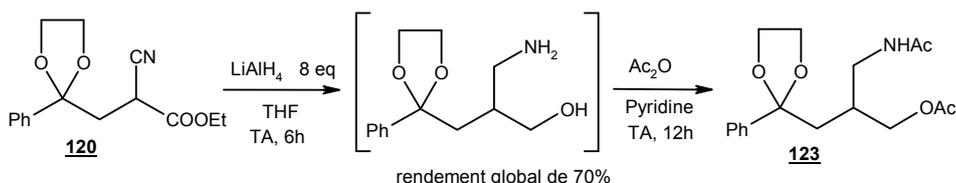
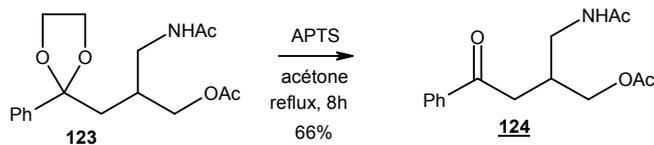
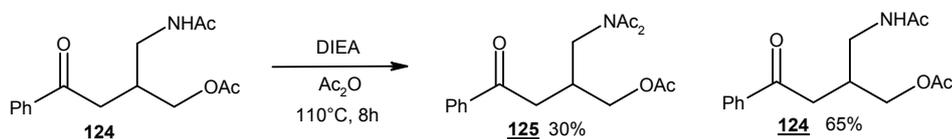


Schéma 93

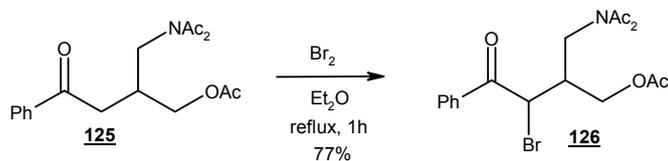
La déprotection de l'acétal peut être réalisée selon deux méthodes, soit par hydrolyse en milieu acide soit par transacétalisation dans l'acétone en présence d'APTS^[345]. C'est cette dernière méthode que nous avons reprise avec un rendement de 66% (Schéma 94).



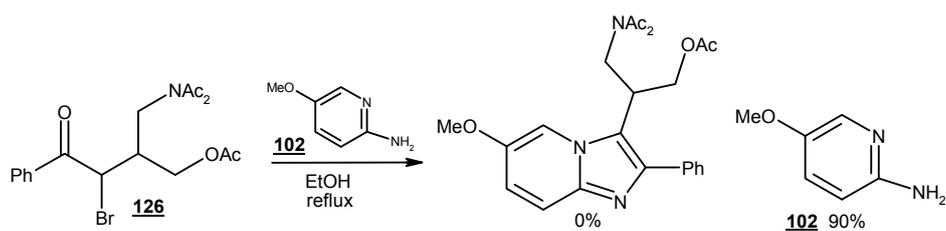
La bromation en α du carbonyle n'ayant permis d'isoler ni l'intermédiaire attendu ni le produit **124**, nous avons cherché à acétyler une deuxième fois l'azote. Une fonction amide peut être acétylée dans l'anhydride acétique porté au reflux^[352-354], le groupement ainsi formé pouvant être clivé par action du méthanolate de sodium dans le méthanol^[354]. L'acétylation de l'amide a été rendue possible grâce à l'ajout de diisopropyléthylamine permettant ainsi l'obtention du produit **125** en 12h avec un rendement de 30%, tandis que produit de départ restant est récupéré (Schéma 95).



Nous avons alors repris les conditions de bromation utilisées précédemment et obtenu le produit **126** avec un rendement de 77% (Schéma 96).



Le composé **126** n'est malheureusement pas très stable et se décompose au bout de quelques jours. Nous l'avons engagé immédiatement après sa formation dans la réaction de cyclisation en présence de la 5-méthoxy-2-aminopyridine (Schéma 97). Le produit de cyclisation n'a pu être isolé tandis que l'aminopyridine est récupérée.



IV Synthèse d'imidazo[1,2-a]pyridines substituées en 3 par une chaîne 2-hydroxyméthyl-éthylacétamide

Compte tenu des difficultés rencontrées, nous avons abordé la synthèse de l'homologue possédant le motif hydroxyméthyle sur le carbone en α non en β de la fonction amide (Figure 42).

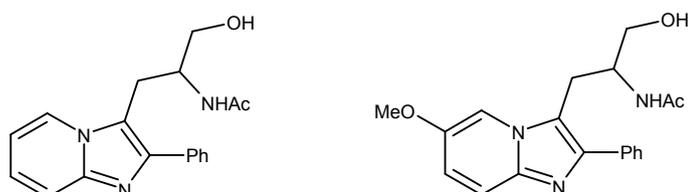


Figure 42

Deux méthodes ont été envisagées pour l'obtention de ce produit (Schéma 98). Une première approche met en jeu un couplage de Heck sur la 3-iodoimidazopyridine correspondante. La deuxième méthode consiste en la substitution des amines tertiaires **104** et **105** ou des ammoniums quaternaires correspondant.

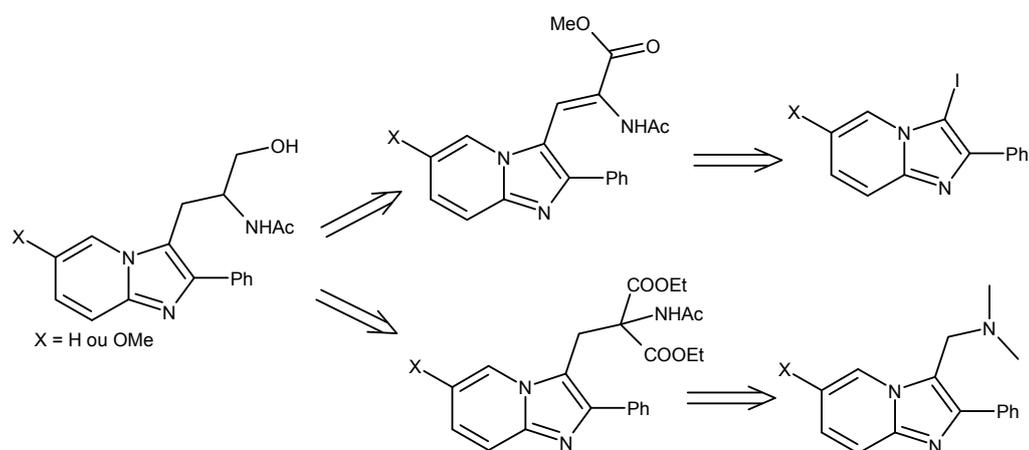


Schéma 98

Le couplage de Heck avec le 2-(acétylamino)acrylate d'éthyle a été décrit par Crestey^[355] sur les 3-iodoindazoles en présence d'acétate de palladium, de bromure de tétrabutylammonium et de bicarbonate de sodium dans le DMF avec un rendement maximum de 54%.

Dans ces conditions, le couplage sur le produit **103** n'a pas conduit au composé attendu mais essentiellement à la déhalogénéation du produit iodé (Schéma 99).

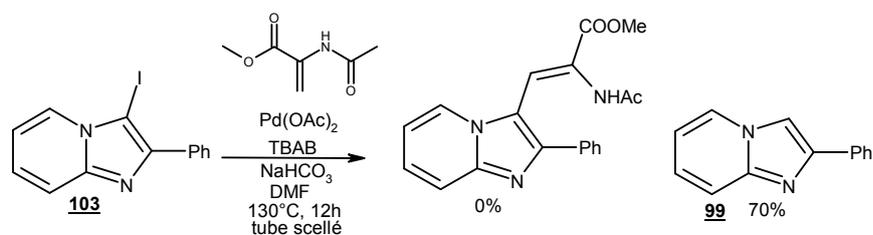


Schéma 99

La substitution d'une amine tertiaire par l'acétamidomalonate de diéthyle sur des naphthoindoles a été décrite dans le toluène en présence d'hydroxyde de potassium avec un rendement de 80% (Schéma 100). Le produit obtenu est alors décarboxylé par action successive de la soude à chaud puis d'acide chlorhydrique pour conduire à l'ester recherché avec un rendement de 62% [356].

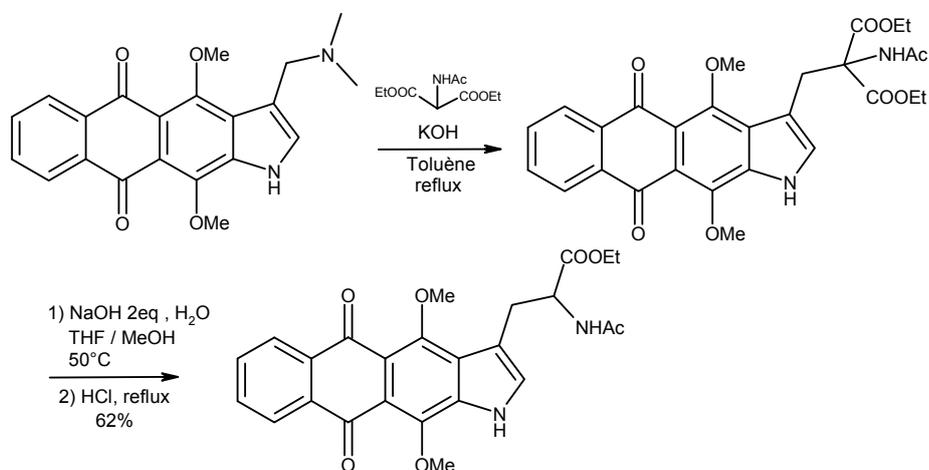


Schéma 100

La transposition de cette méthode sur l'amine tertiaire **104** n'a pas permis d'obtenir le composé attendu, seul le produit de départ est retrouvé en fin de réaction (Schéma 101).

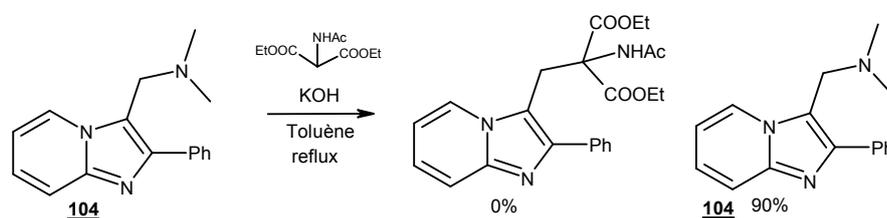


Schéma 101

Il semble que l'amine tertiaire ne soit pas un groupement partant suffisamment mobile pour autoriser la substitution. En revanche, l'ammonium quaternaire **106** a permis la conversion attendue avec un rendement de 60% et ce, au sein du toluène en présence de potasse (Schéma 102, Tableau 31). La même réaction menée dans l'acétone en présence de carbonate de potassium présente un résultat très proche tant en série hydrogénée que méthoxylée.

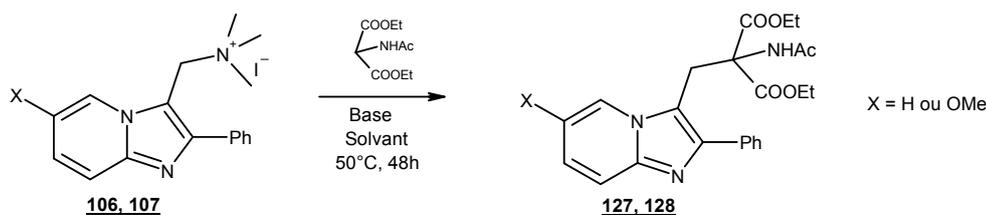


Schéma 102

Produit de départ	X	Base	Solvant	Produit obtenu	Rendement
106	H	KOH	Toluène	127	60%
106	H	K ₂ CO ₃	Acetone	127	56%
107	OMe	K ₂ CO ₃	Acetone	128	55%

Tableau 31 : Substitution des ammoniums quaternaires **106** et **107** par l'acétamidomalonate de diéthyle

La décarboxylation peut être réalisée de deux manières différentes soit par une saponification suivie d'une hydrolyse, soit par l'action du bromure de lithium en présence d'eau dans le DMF porté à 150°C [357]. Nous avons appliqué la deuxième méthode, ce qui permet d'accéder aux produits **129** et **130** avec des rendements, respectivement, de 90% et de 66% (Schéma 103).

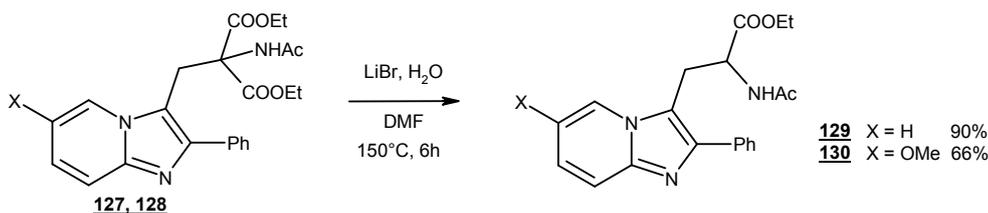


Schéma 103

L'étape suivante consiste en la réduction sélective de la fonction ester en alcool. Sachant que le borohydrure de sodium est capable de réduire un ester alors qu'il est inerte devant un amide [358-361], les aminoesters **129** et **130** sont mis en présence, dans l'éthanol anhydre, de 3 équivalents de ce réducteur. Cette séquence conduit aux aminoalcools **131** et **132** avec des rendements de 76% et de 89% (Schéma 104).

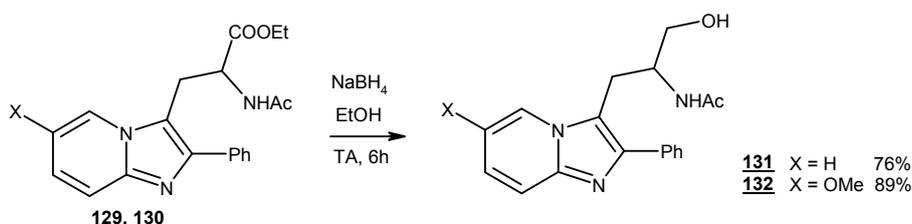
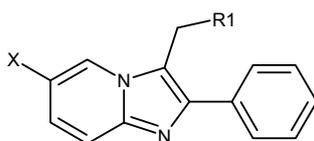


Schéma 104

V Résultats biologiques sur les récepteurs MT₁, MT₂ et 5HT_{2c}



Produit	R1	X	Ki (μM)		
			MT ₁	MT ₂	5HT _{2c}
107		OMe	> 10	6,2	
131		H	> 10	> 100	> 100
132		OMe	> 10	7,98	> 100

Les produits **107**, **131** et **132** ont été envoyés aux Laboratoires Servier et testés pour leur affinité sur les récepteurs MT₁, MT₂, voir 5HT_{2c}, selon la méthode décrite précédemment (Quatrième chapitre IX.1). Mais contrairement à l'analogue à chaîne non ramifiée, synthétisé par S. El Kazzouli ^[285] (Tableau 26), il s'avère que nos produits ne présentent aucune affinité pour ces récepteurs. Or, il a été montré en série naphthalénique (l'Agomélatine), que l'ajout de la chaîne hydroxyméthyle en β de l'amide ne modifie pas l'affinité du ligand ^[278]. Ces résultats impliquent que la présence de cette chaîne en α de l'amide, supprime l'affinité du ligand pour le récepteur, certainement *via* un encombrement stérique.

Conclusion générale et perspectives

Ce travail est composé de deux projets, le premier consiste en la synthèse d'antagonistes du récepteur de l'urotensine II en série pyrido[2,3-*d*]pyrimidine tandis que le deuxième traite de la synthèse de ligands mélatoninergiques MT₁ et MT₂ en série pyrido[2,3-*d*]pyrimidine puis en série imidazo[1,2-*a*]pyridine.

L'urotensine II est une hormone présente chez tout les mammifères et présentant une puissante activité vasoconstrictrice *in vitro* sur certains vaisseaux. *In vivo* elle interviendrait surtout dans le développement de pathologies ischémiques et dans les insuffisances rénales ou cardiaques. Le développement d'antagonistes du récepteur de l'urotensine constitue donc une cible intéressante pour le traitement de ces pathologies.

Nous nous sommes orientés vers la synthèse de composés à noyaux pyrido[2,3-*d*]pyrimidine substitués en 4 par une benzylamine, une aminométhylpyridine ou une aminopyridine et substitués en 2 par différents groupements aromatiques *via* des réactions de couplage. Puis après avoir resynthétisé le Palosuran, un antagoniste connu du récepteur UT, des analogues ont été synthétisés après introduction d'une fonction urée en position 4 du noyaux pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (Figure 43). Ces composés n'ont pu être testés suite à l'arrêt du projet.

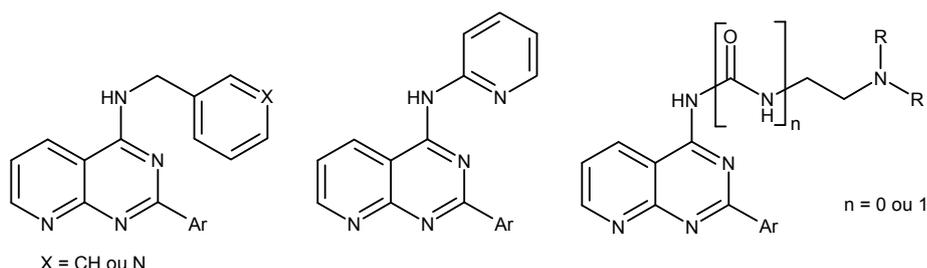


Figure 43

La mélatonine est une hormone produite par la glande pinéale est agissant sur le cycle circadien et saisonnier. Ses propriétés sont liées à l'activation des récepteurs MT₁ et MT₂ situés notamment dans l'hypothalamus. Des agonistes de ces récepteurs permettraient de soigner les désordres du sommeil ainsi que le décalage horaire liés aux voyages ou au travail de nuit. L'Agomélatine, outre son activité agoniste MT₁ / MT₂, présente aussi un effet antagoniste du récepteur 5HT_{2c} à l'origine de son activité antidépressive.

En deuxième partie, notre noyau pyrido[2,3-*d*]pyrimidine a été conservé et sur celui-ci la synthèse de ligands mélatoninergique a été réalisée. La position 4 a été substituée par un acétamide ou différentes chaînes éthylènediamine et la position 2 par des aryles (Figure 44). En parallèle, des substitutions sélectives ont été opérées sur ces deux positions par des dérivés de l'aniline.

Après avoir halogéné la position 6, nous avons tenté de remplacer ce groupement par un méthoxy mais toutes les tentatives se sont révélées infructueuses. Néanmoins, nous avons pu comparer la réactivité des halogènes en positions 2, 4 et 6 dans des réactions de substitution et de couplages.

Afin de nous rapprocher davantage de la structure de la mélatonine un groupement cyanoacétate a été greffé en position 4. Malheureusement, au cours de la réaction, une

tautomérie s'est produite provoquant alors une perte de l'aromaticité du noyau ce qui a rendu inefficaces les réactions de réductions.

L'ensembles des composés synthétisés en série pyrido[2,3-*d*]pyrimidine présentent très peu d'affinité pour les récepteurs MT₁ et MT₂ c'est pourquoi nous avons décidé de changer de structure.

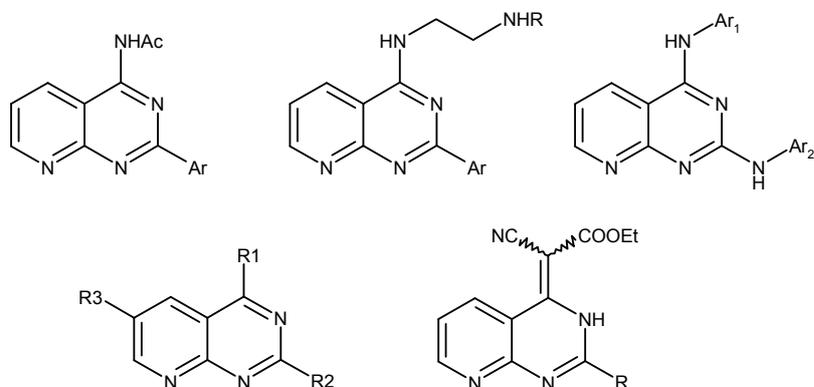


Figure 44

Notre dernière partie traite de la réalisation de ligands mélatoninergiques à noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine présentant en position 3 une chaîne l'éthylacétamide substituée par un méthylhydroxyle. Après différentes études, une méthode de synthèse permettant d'accéder aux composés **131** et **132** a été mise au point (Figure 45).

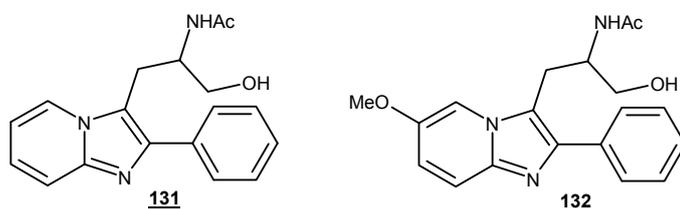


Figure 45

En perspective, nous pouvons envisager d'insérer une chaîne carbonée en position 4 du cycle pyrido[2,3-*d*]pyrimidine à partir d'une 4-méthylsulfanyl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (produit **A**, Figure 46). Par ailleurs nous avons vu que si la méthylation de la position 6 posait quelques difficultés d'autres couplages étaient possibles, il serait donc intéressant de placer la chaîne éthylamide en 6 et le méthoxy en 4 (produit **B**). Enfin la 2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carbaldéhyde serait susceptible, *via* une réaction de Knoevenagel, de conduire au produit **C**, un homologue du composé **132**.

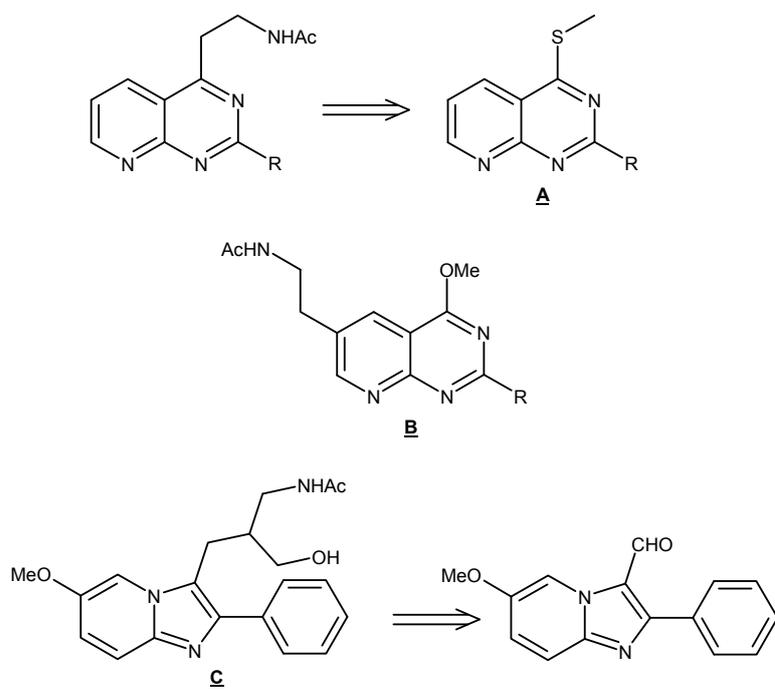


Figure 46

Sixième chapitre
Partie expérimentale

Méthodes générales

Solvants de réaction

Pour les réactions ne nécessitant pas de condition anhydre des solvants HPLC sont employés. Pour les réactions conduites en milieu anhydre, les solvants sont préalablement distillés comme suit :

- distillation sur sodium et benzophénone pour le tétrahydrofurane, l'éther et le dioxane
- distillation sur oxyde de baryum pour le N,N-diméthylformamide
- distillation sur hydrure de calcium pour le dichlorométhane
- distillation sur sodium pour le méthanol, l'éthanol et le toluène

Suivi des réactions et purification par chromatographie sur colonne

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merk 60 F254 (épaisseur 0,2 mm). La révélation est réalisée sous lampe à ultraviolet (254 et 365 nm) puis par une solution de permanganate de potassium ou de vanilline.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merk 40-70 μm (230-400 mesh) et sous air comprimé.

Techniques d'analyse

Les points de fusions (F) sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Buchi et ne sont pas corrigés.

Les spectres de masse (SM) sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX de type API 300, les échantillons étant ionisés par la technique de spray ionique. Les ions positifs ou négatif sont décrits par leur rapport masse sur charge (m/z).

Les spectres d'absorption infrarouge (IR) sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer FT Pargamon 1000 PC. Les échantillons sont étudiés en dispersion dans une matrice de bromure de potassium pour les solides et sous forme de film déposé entre deux pastilles de chlorure de sodium pour les huiles. Les fréquences d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton ^1H et du carbone ^{13}C sont réalisés sur les appareils Bruker Avance DPX250 (250 MHz pour ^1H et 62,9 MHz pour ^{13}C) et Bruker Avance 400 (400 MHz pour ^1H et 100 MHz pour ^{13}C).

Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane pris comme étalon interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutérié (CDCl_3) ou par rapport au signal résiduel du solvant pour les spectres effectués dans le méthanol- d_4 ou le DMSO- d_6

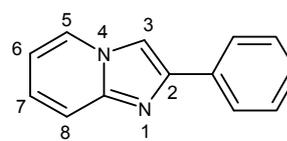
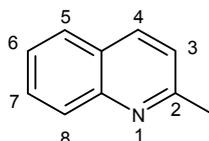
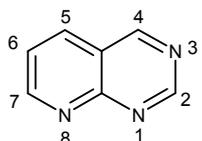
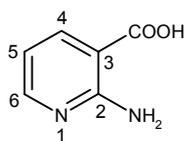
Les constantes de couplages (J) sont exprimées en Hertz (Hz)

La multiplicité est représentée de manière suivante :

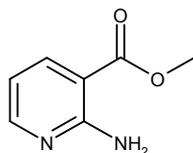
singulet (s), singulet large (sl), doublet (d), doublet de doublet (dd), doublet de doublet de doublet (ddd), triplet (t), doublet de triplet (dt), triplet de doublet (td), multiplet et massif (m).

Numérotation des différents motifs hétérocycliques

Les divers hétérocycles rencontrés se numérotent de la manière suivante :



2-Amino-nicotinate de méthyle (1)



M= 152,15 **C₇H₈N₂O₂**
N° CAS : 14667-47-1

Mode opératoire :

5 g (36,2 mmol) d'acide 2-aminonicotinique sont mis en suspension dans 100 ml de méthanol distillé en présence de 7,343 g (43,4 mmol ; 1,2 eq) de DMC. 14,4 ml (108 mmol ; 3 eq) d'Et₃N sont alors ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité sous argon pendant 3h. le solvant est évaporé puis le brut est repris par du CH₂Cl₂ et de l'eau. Après extraction, la phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle / ether de pétrole de 1/9 à 3/7).

Produit 1 obtenu : 4,24 g (27,9 mmol)

Rendement : 77 %

Aspect : cristaux beiges

F = 77 °C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

3,80 (3H ; OCH₃ ; s) ; 6,61 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₄ = 7,8 ; J₅₋₆ = 4,7) ; 7,16 (2H ; NH₂ ; s) ; 8,03 (1H, H₄ ; dd ; J₄₋₅ = 7,8 ; J₄₋₆ = 1,8) ; 8,20 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₄ = 1,8 ; J₆₋₅ = 4,7)

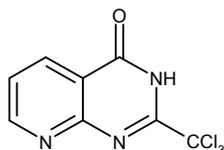
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

51,8 (OCH₃) ; 104,6 (C₃) ; 111,9 (C₅) ; 139,6 (C₄) ; 153,9 (C₆) ; 159,44 (C₂) ; 166,9 (COO)

IR (KBr), cm⁻¹ : 1698 (C=O) ; 3277 (NH₂)

MS (spray ionique) : m/z = 153 (M+1)

2-Trichlorométhyl-3H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one (**2**)



M = 264,50 **C₈H₄Cl₃N₃O**
N° CAS :

Mode opératoire :

100 mg (0,59 mmol) de 2-amino-nicotinate de méthyle **1** sont portés au reflux du trichloroacétonitrile pendant 48h. Le précipité obtenu est filtré puis lavé par du MeOH. Aucune purification n'est nécessaire.

Produit **2 obtenu :** 120 mg (0,45 mmol)

Rendement : 78 %

Aspect : solide blanc

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

7,70 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 7,9 ; J₆₋₇ = 4,7) ; 8,58 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₆ = 7,9 ; J₅₋₇ = 1,9) ; 9,05 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₅ = 1,9 ; J₇₋₆ = 4,7)

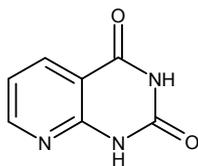
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

92,5 (CCl₃) ; 116,8 (C) ; 124,3 (C₆) ; 135,9 (C₅) ; 153,8 (C) ; 156,2 (C₇) ; 156,3 (C) ; 162,8 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3400 (NH) ; 1681 (C=O) ; 1591 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 264 ; 266 ; 268 ; 270 (M+1 ; isotopes du chlore)

1H-Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione (**3**)



M = 163,14 **C₇H₅N₃O₂**

N° CAS : 21038-66-4

Mode opératoire :

10 g (72,4 mmol) d'acide 2-aminonicotinique sont finement broyés avec 21,7 g (362 mmol ; 5 eq) d'urée. Le mélange est chauffé au point d'évaporation de l'urée (280°C) au moyen d'un bain de sable jusqu'à sa prise en masse. Après refroidissement, le solide obtenue est dissous dans 200 mL de soude 2N à chaud puis filtrée. Une solution d'HCl 6N est ajoutée goutte à goutte dans le milieu jusqu'à atteindre un pH de 8. Le précipité obtenu est filtré et lavé avec de l'eau froide. Aucune autre purification n'est nécessaire.

Produit 3 obtenu : 9,450 g (57,9 mmol)

Rendement : 80 %

Aspect : Solide jaune pâle

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

7,24 (1H ; **H₆** ; dd ; J = 4,4 ; J = 7,2) ; 8,25 (1H ; **H₅** ; dd ; J = 7,6) ; 8,59 (1H ; **H₇** ; dd ; J = 2,6)

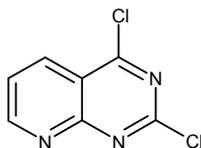
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

118,9 (CH) ; 136,4 (CH) ; 150,9 (C) ; 154,6 (CH) ; 155,1 (C) ; 159,9 (2 C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3434 (NH) ; 3176 (CH_{Ar}) ; 1732 (C=O) ; 1680 (C=O) ; 1602 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 164 (M+1)

2,4-Dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**4**)



M=200,03 **C₇H₃Cl₂N₃**
N° CAS : 126728-20-9

Mode opératoire :

180 mL d'oxychlorure de phosphore sont versés sur 4 g (24,5 mmol) de 1H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione **3**. La suspension est portée à reflux 24 heures puis l'excès de POCl₃ est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est amené à 0°C puis 300 ml de CH₂Cl₂ sont versés suivi de 20 ml d'eau à 0°C. Après extraction, la phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite puis filtrée sur silice (éluant : CH₂Cl₂). Ce produit est peu stable en solution mais il peut être conservé plusieurs mois au congélateur.

Produit **4 obtenu : 3,11 g (15,4 mmol)**

Rendement : 63 %

Aspect : Poudre beige

F = 134°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

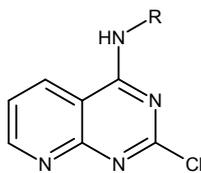
7,72 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,3 ; J₆₋₇ = 4,3) ; 8,64 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₆ = 8,3 ; J₅₋₇ = 2,0) ; 9,33 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₅ = 2,0 ; J₇₋₆ = 4,3)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

118,0 (C) ; 124,8 (CH) ; 136,6 (CH) ; 159,0 (C) ; 159,7 (C) ; 159,9 (CH) ; 164,8 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3080 (CH_{Ar}) ; 1602 (C=N) ; 1562 (C=C)

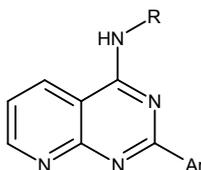
Protocole A
Alkylation en position 4 de la 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



Mode opératoire :

La 2,4-Dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine est dissoute dans du THF distillé (0,1 M) puis placée sous argon dans un bain de glace. L'amine primaire et la triéthylamine sont successivement versées goutte à goutte puis le bain est retiré. Après consommation du produit de départ, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est lavé par du dichlorométhane et purifié par chromatographie sur gel de silice.

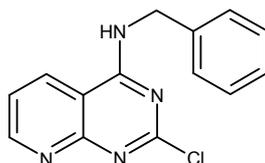
Protocole B
Couplage de Suzuki en 2 de la 4-alkylamine-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



Mode opératoire :

La 4-alkylamine-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine est mise en suspension dans un mélange dioxane/eau 2/1 (40 mM). Le carbonate de sodium (3 eq) et l'acide boronique (1,3 eq) sont alors ajoutés. Le mélange est dégazé sous pression réduite et placé sous argon. Le palladium tétrakis triphénylphosphine (0,05 eq) est ajouté puis le mélange est porté à 100°C, à l'abri de la lumière et sous argon. Après consommation du produit de départ, le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu est repris par méthanol et purifiée par chromatographie sur gel de silice.

4-Benzylamino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**5**)



M = 270,72 **C₁₄H₁₁ClN₄**

Mode opératoire :

Le produit **5** est obtenu selon le protocole A à partir de 3 g (15 mmol) de 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** en présence de 1,8 ml (16,5 mmol ; 1,1 eq) de benzylamine et de 2,19 ml (16,5 mmol ; 1,1 eq) d'Et₃N. Après une nuit, le solvant est évaporé et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / Et₃N 98 / 2 / 1), suivie d'une recristallisation dans le MeOH.

Produit **5 obtenu : 3,28 g (12,1 mmol)**

Rendement : 80 %

Aspect : Poudre jaunâtre

F = 230°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

4,78 (2H ; **CH₂** ; d ; J = 5,8) ; 7,41 – 7,25 (5H ; m) ; 7,59 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,3 ; J₆₋₇ = 4,5) ; 8,78 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₆ = 8,3 ; J₅₋₇ = 1,8) ; 8,99 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₅ = 1,8 ; J₇₋₆ = 4,5) ; 9,57 (1H ; **NH** ; t ; J = 5,8)

RMN Noesy, 250 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

Corrélation : 9,57 (**NH**) - 8,78 (**H₅**)

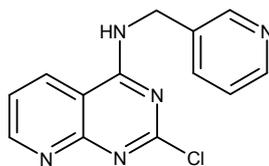
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

44,3 (**CH₂**) ; 108,6 (C) ; 121,7 (**CH**) ; 127,1 (**CH**) ; 127,5 (2**CH**) ; 128,4 (2**CH**) ; 133,0 (**CH**) ; 138,0 (C) ; 156,3 (**CH**) ; 158,9 (C) ; 160,0 (C) ; 162,0 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3292 (NH) ; 3000 (CH_{Ar}) ; 1602 (C=N) ; 1566 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 272 ; 274 (M+1, isotope du chlore)

***N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**6**)**



M = 271,71 **C₁₃H₁₀ClN₅**

Mode opératoire :

Le produit **6** est obtenu selon le protocole A à partir de 500 mg (2,46 mmol) de 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** en présence de 112 μ l (2,71 mmol ; 1,1 eq) de 3-aminométhylpyridine et de 515 μ l (3,69 mmol ; 1,5 eq) d'Et₃N. Après 1h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / Et₃N 94 / 6 / 1) suivi d'un lavage au CH₂Cl₂.

Produit **6 obtenu :** 404 mg (1,49 mmol)

Rendement : 60 %

Aspect : Poudre jaunâtre, produit peu stable

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

4,78 (2H ; **CH₂** ; d ; J = 5,5) ; 7,38 (1H ; **H** ; dd ; J = 4,8 ; J = 1,2) ; 7,59 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,3 ; J₆₋₇ = 4,5) ; 7,81 (1H ; **H** ; d ; J = 7,7) ; 8,50 (1H ; **H** ; dd ; J = 7,7 ; J = 4,8) ; 8,64 (1H ; **H** ; d ; J = 1,2) ; 8,75 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₆ = 8,3 ; J₅₋₇ = 1,7) ; 9,00 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₅ = 1,7 ; J₇₋₆ = 4,5) ; 9,58 (1H ; NH ; t ; J = 5,5) ;

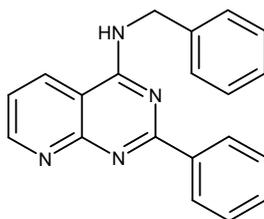
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

41,9 (**CH₂**) ; 108,7 (**C**) ; 121,7 (**CH**) ; 123,5 (**CH**) ; 133,5 (**CH**) ; 133,8 (**C**) ; 135,6 (**CH**) ; 148,3 (**CH**) ; 149,2 (**CH**) ; 156,4 (**CH**) ; 158,8 (**C**) ; 159,9 (**C**) ; 161,9 (**C**) ;

IR (KBr) cm⁻¹ : 3452 (NH) ; 2938 (CH_{Ar}) ; 1570 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 272 ; 274 (M+1, isotope du chlore)

4-Benzylamino-2-phényl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (7)



M = 312,38 **C₂₀H₁₆N₄**

Mode opératoire :

Le produit 7 est obtenu selon le protocole B à partir de 190 mg (0,70 mmol) de *N*-Benzyl-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine 5 dans 18 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1 en présence de 223 mg (2,11 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 171 mg (1,40 mmol ; 2 eq) d'acide phénylboronique et de 40 mg (0,035 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 2h, le solvant est évaporé et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt puis CH₂Cl₂ / MeOH / Et₃N 96 / 4 / 1).

Produit 7 obtenu : 170 mg (0,54 mmol)

Rendement : 78 %

Aspect : Solide blanc cassé

F = 226°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

4,94 (2H ; CH₂ ; d ; J = 5,6) ; 7,26 (1H ; mult) ; 7,34 (1H ; t ; J = 7,3) ; 7,49 – 7,55 (6H ; m) ; 8,47 (2H ; dd ; J = 6,6 ; J = 3,0) ; 8,76 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₆ = 8,2 ; J₅₋₇ = 1,6) ; 9,00 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,6 ; J₇₋₆ = 4,4) ; 9,20 (1H ; NH ; t ; J = 5,6)

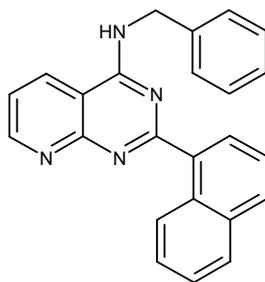
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

45,8 (CH₂) ; 108,4 (C) ; 120,7 (CH) ; 128,0 (CH) ; 128,3 (2CH) ; 128,4 (2CH) ; 129,0 (2CH) ; 129,1 (2CH) ; 130,4 (CH) ; 131,0 (CH) ; 138,2 (C) ; 138,3 (C) ; 156,2 (CH) ; 159,9 (C) ; 160,5 (C) ; 164,0 (C) ;

IR (KBr) cm⁻¹ : 3242 (NH) ; 3100 (CH_{Ar}) ; 1580 (C=N) ; 1573 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 313

4-Benzylamino-2-naphthalen-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**8**)



M = 362,44 **C₂₄H₁₈N₄**

Mode opératoire :

Le produit **8** est obtenu selon le protocole B à partir de 170 mg (0,63 mmol) de 4-benzylamino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **5** dans 15 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1 en présence de 200 mg (1,88 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 216 mg (1,26 mmol ; 2 eq) d'acide 1-naphtalèneboronique et de 36 mg (0,031 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 2h, le solvant est évaporé et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt puis CH₂Cl₂ / MeOH / Et₃N 96 / 4 / 1).

Produit **8 obtenu :** 100 mg (0,28 mmol)

Rendement : 44 %

Aspect : solide blanc

F = 242°C

RMN ¹H, 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

4,86 (2H ; CH₂ ; d ; J = 5,6) ; 7,24 – 7,45 (6H ; m) ; 7,51 (1H ; t ; J = 7,3) ; 7,59 (1H ; d ; J = 8,0) ; 7,61 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,3 ; J₆₋₇ = 4,3) ; 8,00 (2H ; dd ; J = 13,9 ; J = 8,2) ; 8,09 (1H ; d ; J = 7,2) ; 8,77 (1H ; d ; J = 8,6) ; 8,68 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₆ = 8,3 ; J₅₋₇ = 1,5) ; 9,05 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,5 ; J₇₋₆ = 4,3) ; 9,30 (1H ; NH ; t ; J = 5,6)

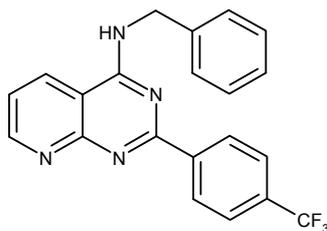
RMN ¹³C, 100 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

44,0 (CH₂) ; 108,1 (C) ; 121,3 (CH) ; 125,1 (CH) ; 125,6 (CH) ; 126,2 (CH) ; 126,4 (CH) ; 126,8 (CH) ; 127,2 (2CH) ; 128,2 (CH) ; 128,4 (2CH) ; 128,9 (CH) ; 129,9 (CH) ; 130,7 (C) ; 132,4 (CH) ; 133,5 (C) ; 136,6 (C) ; 139,2 (C) ; 154,5 (C) ; 155,9 (CH) ; 158,9 (C) ; 160,7 (C) ; 165,4 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3254 (NH) ; 3044 (CH_{Ar}) ; 1610 (C=N) ; 1572 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 363 (M+1)

4-Benzylamino-2-(4-trifluorométhylphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**9**)



M = 380,38 **C₂₁H₁₅F₃N₄**

Mode opératoire :

Le produit **9** est obtenu selon le protocole B à partir de 400 mg (1,48 mmol) de 4-benzylamino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **5** dans 36 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1, en présence de 470 mg (4,43 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 421 mg (2,22 mmol ; 1,5 eq) d'acide 4-trifluorométhyl-phényl-boronique et de 85 mg (0,074 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 2h, le solvant est évaporé et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / Et₃N 98 / 2 / 1). Le solide obtenu est reprécipité dans le MeOH.

Produit **9 obtenu : 405 mg (1,06 mmol)**

Rendement : 72 %

Aspect : solide blanc

F = 245°C

RMN ¹H, 400 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

4,93 (2H ; CH₂ ; d ; J = 5,6) ; 7,24 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,33 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,47 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,55 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,2) ; 7,85 (2H ; H_{Ar} ; d ; J = 8,2) ; 8,65 (2H ; H_{Ar} ; d ; J = 8,2) ; 8,78 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₇ = 1,8 ; J₅₋₆ = 8,2) ; 9,02 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,8 ; J₇₋₆ = 4,2) ; 9,30 (1H ; NH ; t ; J = 5,6)

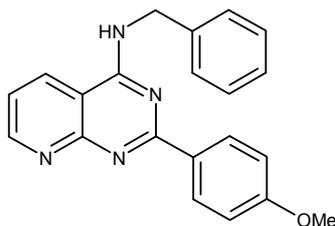
RMN ¹³C, 100 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

44,3 (CH₂) ; 108,8 (C) ; 121,4 (CH) ; 124,3 (C ; q ; J = 270,6) ; 125,3 (2CH ; q ; J = 3,5) ; 126,9 (CH) ; 127,5 (2CH) ; 128,4 (2CH) ; 128,8 (2CH) ; 130,5 (C ; q ; J = 31,6) ; 132,4 (CH) ; 139,2 (C) ; 142,1 (C) ; 156,0 (C) ; 158,9 (C) ; 160,9 (C ; CH)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3318 (NH) ; 2930 (CH_{Ar}) ; 1610 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 381 (M+1)

4-Benzylamino-2-(4-méthoxyphényl)-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**10**)



M = 342,40 **C₂₁H₁₈N₄O**

Mode opératoire :

Le produit **10** est obtenu selon le protocole B à partir de 400 mg (1,48 mmol) de 4-benzylamino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **5** dans 36 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1, en présence de 470 mg (4,43 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 449 mg (2,96 mmol ; 2 eq) d'acide 4-méthoxyphényl boronique et de 85 mg (0,074 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 2h, le solvant est évaporé et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / Et₃N 99 / 1). Le solide obtenu est recristallisé dans le CH₂Cl₂.

Produit **10 obtenu : 450 mg (1,31 mmol)**

Rendement : 89 %

Aspect : solide blanc cassé

F = 215°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

3,88 (3H ; OCH₃ ; s) ; 5,01 (2H ; CH₂ ; d ; J = 5,4) ; 6,48 (1H ; NH ; t ; J = 5,4) ; 6,98 (2H ; CH_{Ar} ; d ; J = 8,75) ; 7,23 – 7,49 (6H ; m) ; 8,20 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₇ = 1,8 ; J₅₋₆ = 8,2) ; 8,64 (2H ; CH_{Ar} ; d ; J = 8,75) ; 8,96 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,8 ; J₇₋₆ = 4,2)

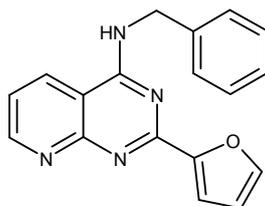
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

55,5 (CH₃) ; 108,2 (C) ; 113,7 (2CH) ; 120,3 (CH) ; 127,8 (CH) ; 128,2 (2CH) ; 128,9 (2CH) ; 130,8 (3CH) ; 138,5 (C) ; 155,8 (CH) ; 159,8 (C) ; 160,4 (C) ; 162,2 (C) ; 163,8 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3280 (NH) ; 1598 (C=N) ; 1446 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 343 (M+1)

4-Benzylamino-2-furano-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**11**)



M = 302,34 **C₁₈H₁₄N₄O**

Mode opératoire :

Le produit **11** est obtenu selon le protocole B à partir de 600 mg (2,22 mmol) de 4-benzylamino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **5** dans 60 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1, en présence de 704 mg (6,65 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 496 mg (4,43 mmol ; 2 eq) d'acide 2-furaneboronique et de 128 mg (0,11 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 2h, le solvant est évaporé et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt puis CH₂Cl₂ / MeOH / Et₃N 98 / 2 / 1). Le solide obtenu est reprecipité dans le CH₂Cl₂ avec du pentane.

Produit **11 obtenu : 576 mg (1,90 mmol)**

Rendement : 86 %

Aspect : solide blanc cassé

F = 195°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

8,90 (1H ; **H**₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,5 ; J₇₋₆ = 4,4) ; 8,38 (1H ; **H**₅ ; dd ; J₅₋₇ = 1,5 ; J₅₋₆ = 8,2) ; 7,55 (1H ; dd ; J = 1,5 ; J = 0,8) ; 7,39 – 7,42 (3H ; m) ; 7,21 – 7,34 (4H ; m) ; 7,09 (1H ; **NH** ; t ; J = 5,4) ; 6,54 (1H ; **H** ; dd ; J = 1,6 ; J = 3,2) ; 4,95 (2H ; **CH**₂ ; d ; J = 5,4) ;

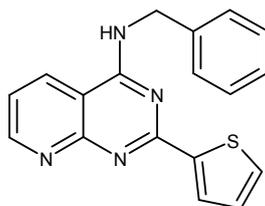
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

45,7 (**CH**₂) ; 108,8 (**C**) ; 112,2 (**CH**) ; 114,6 (**CH**) ; 120,5 (**CH**) ; 127,7 (**CH**) ; 128,4 (2**CH**) ; 128,7 (2**CH**) ; 131,4 (**CH**) ; 138,3 (**C**) ; 145,1 (**CH**) ; 152,9 (**C**) ; 155,9 (**CH**) ; 157,1 (**C**) ; 159,5 (**C**) ; 160,9 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3255 (NH) ; 3100 (CH_{Ar}) ; 3070 (CH_{Ar}) ; 1586 (C=N) ; 1490 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 303 (M+1)

4-Benzylamino-2-thiophen-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**12**)



M = 318,40 **C₁₈H₁₄N₄S**

Mode opératoire :

Le produit **12** est obtenu selon le protocole B à partir de 400 mg (1,48 mmol) de 4-benzylamino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **5** dans 36 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1, en présence de 470 mg (4,43 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 378 mg (2,96 mmol ; 2 eq) d'acide 2-furaneboronique et de 170 mg (0,148 mmol ; 0,1 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 12h, le solvant est évaporé et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / Et₃N 99 / 1). Le solide obtenu est recristallisé dans le CH₂Cl₂.

Produit **12 obtenu : 330 mg (1,04 mmol)**

Rendement : 70 %

Aspect : solide blanc cassé

F = 234°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

4,85 (2H ; **CH₂** ; d ; J = 5,8) ; 7,18 (1H ; **H_{Thio}** ; dd ; J = 5,0 ; J = 3,8) ; 7,23 (1H ; **H_{Phe}** ; m) ; 7,32 (2H ; **H_{Phe}** ; m) ; 7,44 – 7,50 (3H ; **H_{Phe}** ; **H₆** ; m) ; 7,72 (1H ; **H_{Thio}** ; dd ; J = 5,0 ; J = 1,0) ; 7,97 (1H ; **H_{Thio}** ; dd ; J = 1,0 ; J = 3,8) ; 8,70 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₇ = 1,8 ; J₅₋₆ = 8,3) ; 8,94 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₅ = 1,8 ; J₇₋₆ = 4,4) ; 9,23 (1H ; **NH** ; t ; J = 5,8)

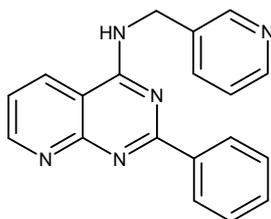
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

44,2 (**CH₂**) ; 108,5 (**C**) ; 120,7 (**CH**) ; 127,0 (2**CH**) ; 127,7 (**CH**) ; 128,3 (**CH**) ; 128,4 (2**CH**) ; 129,1 (**CH**) ; 130,7 (**CH**) ; 132,4 (**CH**) ; 139,3 (**C**) ; 144,4 (**C**) ; 155,9 (**CH**) ; 158,9 (**C**) ; 159,5 (**C**) ; 160,6 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3234 (NH) ; 2994 (CH_{Ar}) ; 1618 (C=N) ; 1446 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 319 (M+1)

***N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-4-amino-2-phényl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**13**)**



M = 313,36 C₁₉H₁₅N₅

Mode opératoire :

Le produit **13** est obtenu selon le protocole B à partir de 390 mg (1,43 mmol) de *N*-(pyridin-3-ylméthyl)-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **6** dans 36 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1 en présence de 456 mg (4,31 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 350 mg (2,87 mmol ; 2 eq) d'acide phénylboronique et de 83 mg (0,072 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 2h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt puis CH₂Cl₂ / MeOH / Et₃N 96 / 4 / 1). Le produit obtenu est dissous dans le CH₂Cl₂ et reprecipité par du pentane.

Produit **13 obtenu :** 270 mg (0,86 mmol)

Rendement : 60 %

Aspect : solide blanc cassé

F = 220°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

9,05 (1H ; **H**₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,8 ; J₇₋₆ = 4,4) ; 8,71 – 8,62 (3H ; m) ; 8,56 (1H ; **H** ; dd ; J = 4,9 ; J = 1,6) ; 8,29 (1H ; **H**₅ ; dd ; J₅₋₆ = 8,3 ; J₅₋₇ = 1,8) ; 7,83 (1H ; **H** ; dt ; J = 7,8 ; J = 2,0) ; 7,56 – 7,45 (3H ; m) ; 7,35 (1H ; **H**₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,3 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 7,31 – 7,23 (1H ; mlt) ; 6,76 (1H ; NH ; t ; J = 5,8) ; 5,07 (2H ; **CH**₂ ; d ; J = 5,8)

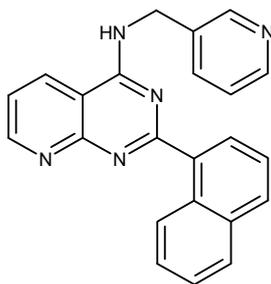
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

42,9 (**CH**₂) ; 108,8 (C) ; 120,8 (**CH**) ; 123,8 (**CH**) ; 128,4 (2**CH**) ; 128,9 (2**CH**) ; 131,1 (**CH**) ; 131,7 (**CH**) ; 134,5 (C) ; 136,1 (C) ; 138,1 (**CH**) ; 148,9 (**CH**) ; 149,5 (**CH**) ; 155,9 (**CH**) ; 159,8 (C) ; 160,9 (C) ; 163,9 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3318 (NH) ; 2930 (CH_{Ar}) ; 1610 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 314 (M+1)

***N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-4-amino-2-naphthalèn-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**14**)**



M = 363,43 **C₂₃H₁₇N₅**

Mode opératoire :

Le produit **14** est obtenu selon le protocole B à partir de 180 mg (0,66 mmol) de *N*-(pyridin-3-ylméthyl)-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **6** dans 18 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1 en présence de 211 mg (1,99 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 229 mg (1,33 mmol ; 2 eq) d'acide 1-naphtalèneboronique et de 38 mg (0,033 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 2h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt puis CH₂Cl₂ / MeOH / Et₃N 99 / 1 / 1). Le produit obtenu est lavé par du CH₂Cl₂ puis dissous dans le MeOH et reprecipité par de l'éther éthylique.

Produit **14 obtenu :** 120 mg (0,33 mmol)

Rendement : 50 %

Aspect : solide blanc cassé

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

4,86 (2H ; CH₂ ; d ; J = 5,7) ; 7,34 – 7,42 (2H ; m) ; 7,49 – 7,63 (3H ; m) ; 7,81 (1H ; H ; d ; J = 7,9) ; 7,96 – 8,09 (3H ; m) ; 8,48 (1H ; H ; d ; J = 4,4) ; 8,64 (1H ; s) ; 8,78 (1H ; H ; dd ; J = 22,1 ; J = 8,3) ; 9,05 (1H ; H ; d ; J = 3,5) ; 9,30 (1H ; NH ; t ; J = 5,7)

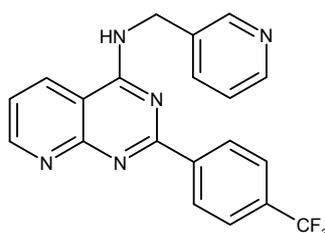
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

41,9 (CH₂) ; 108,1 (C) ; 121,4 (CH) ; 123,6 (CH) ; 125,2 (CH) ; 125,7 (CH) ; 126,2 (CH) ; 126,4 (CH) ; 128,3 (CH) ; 128,9 (CH) ; 130,0 (CH) ; 130,7 (C) ; 132,5 (CH) ; 133,6 (C) ; 134,7 (C) ; 135,1 (CH) ; 136,5 (C) ; 148,2 (CH) ; 148,9 (CH) ; 156,1 (CH) ; 158,8 (C) ; 160,7 (C) ; 165,3 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3270 (NH) ; 3018 (CH_{Ar}) ; 1598 (C=N) ; 1568 (C=N) ; 1529 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 314 (M+1)

***N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-4-amino-2-(4-trifluorométhylphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine**
(15)



M = 381,36 **C₂₀H₁₄F₃N₅**

Mode opératoire :

Le produit **15** est obtenu selon le protocole B à partir de 200 mg (0,74 mmol) de *N*-(pyridin-3-ylméthyl)-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **6** dans 18 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1 en présence de 235 mg (2,22 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 281 mg (1,48 mmol ; 2 eq) d'acide 4-trifluorométhyl-phényl-boronique et de 43 mg (0,037 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 1h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (dépos solide, éluant : AcOEt puis CH₂Cl₂ / MeOH / Et₃N 98 / 2 / 1). Le produit obtenu est lavé par du MeOH.

Produit 15 obtenu : 190 mg (0,50 mmol)

Rendement : 67 %

Aspect : solide blanc cassé

F = 198°C

RMN ¹H, 500 MHz, T = 343K (DMSO-d₆) δ_{ppm}

4,97 (2H ; CH₂ ; d ; J = 5,6) ; 7,35 (1H ; H_{pyr} ; dd ; J = 7,7 ; J = 4,5) ; 7,55 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,0 ; J₆₋₇ = 4,3) ; 7,84 (2H ; H_{ph} ; d ; J = 8,1) ; 7,87 (1H ; H_{pyr} ; d ; J = 7,7) ; 8,46 (1H ; H_{pyr} ; d ; J = 4,5) ; 8,65 (2H ; H_{ph} ; d ; J = 8,1) ; 8,73 (1H ; H_{pyr} ; s) ; 8,76 (1H ; H₅ ; d ; J₅₋₆ = 8,0) ; 9,03 (1H ; H₇ ; d ; J₇₋₆ = 4,3) ; 9,10 (1H ; NH ; t ; J = 5,6)

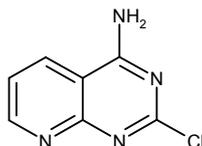
RMN ¹³C, 125 MHz, T = 343K (DMSO-d₆) δ_{ppm}

41,9 (CH₂) ; 108,4 (C) ; 120,9 (CH) ; 123,0 (CH_{pyr}) ; 123,9 (CF₃ ; q ; J = 272) ; 124,7 (2CH_{ph} ; d ; J = 3,7) ; 128,5 (2CH_{ph}) ; 130,3 (C_{ph} ; q ; J = 31) ; 132,0 (CH) ; 134,2 (C_{pyr}) ; 134,9 (CH_{pyr}) ; 141,8 (C_{ph}) ; 147,8 (CH_{pyr}) ; 148,7 (CH_{pyr}) ; 155,7 (CH) ; 158,6 (C) ; 160,8 (2C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3248 (NH) ; 3010 (CH_{Ar}) ; 1618 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 382 (M+1)

4-Amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**16**)



M = 180,60 C₇H₅ClN₄

N° CAS : 91448-10-1

Mode opératoire :

2 g (9,99 mmol) de 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** sont mis en suspension dans 60 ml d'une solution d'ammoniaque à 30% puis portés à reflux pendant 4h. Le mélange est filtré et le résidu obtenu est agité pendant 30 minutes dans une solution de soude 1N puis filtré à nouveau et lavé par de l'eau. Séchage sous pression réduite. Aucune autre purification n'est nécessaire.

Produit **16 obtenu** : 1,65 g (9,15 mmol)

Rendement : 91 %

Aspect : solide ocre

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*6) δ_{ppm}

7,55 (1H ; **H**₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,3) ; 8,62 (2H ; **NH**₂ ; s) ; 8,68 (1H ; **H**₅ ; dd ; J₅₋₇ = 1,8 ; J₅₋₆ = 8,2) ; 8,97 (1H ; **H**₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,8 ; J₇₋₆ = 4,3)

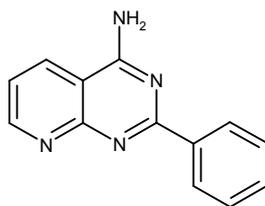
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-*d*6) δ_{ppm}

108,0 (C) ; 121,6 (CH) ; 133,7 (CH) ; 156,6 (CH) ; 159,3 (C) ; 160,1 (C) ; 164,6 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3188 (NH) ; 1688 (C=N) ; 1570 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 181,5 ; 183,5 (M+1, isotope du chlore)

2-Phényl-4-amino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**17**)



M = 222,25 **C₁₃H₁₀N₄**

N^o CAS : 41803-68-3

Mode opératoire :

Le produit **17** est obtenu selon le protocole B à partir de 1,65 g (9,00 mmol) de 4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **16** dans 240 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1, en présence de 2,86 g (27,0 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 2,20 g (18,0 mmol ; 2 eq) d'acide phényl-boronique et de 520 mg (0,45 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après une nuit, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / Et₃N 9 / 1 / 0,1). Le solide obtenu est lavé par du CH₂Cl₂ puis par du MeOH.

Produit **17 obtenu** : 1,58 g (7,11 mmol)

Rendement : 79 %

Aspect : solide jaune

F = 245°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*6) δ_{ppm}

7,46 - 7,52 (4H ; m) ; 8,14 (2H ; NH₂ ; s) ; 8,45 - 8,49 (2H ; m) ; 8,68 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₇ = 1,5 ; J₅₋₆ = 8,2) ; 8,99 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,5 ; J₇₋₆ = 4,3)

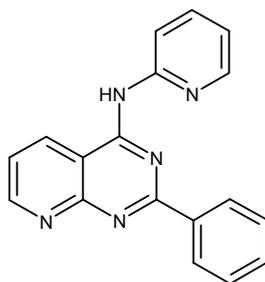
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-*d*6) δ_{ppm}

107,9 (C) ; 120,8 (CH) ; 128,1 (2CH) ; 128,3 (2CH) ; 130,5 (CH) ; 133,2 (CH) ; 138,2 (C) ; 156,2 (CH) ; 159,4 (C) ; 162,9 (C) ; 163,4 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3340 (NH₂) ; 3100 (CH_{Ar}) ; 1658 (C=N) ; 1582 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 223 (M+1)

***N*-(Pyridin-2-yl)-4-amino-2-phényl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**18**)**



M = 299,34 **C₁₈H₁₃N₅**

Mode opératoire :

400 mg (1,80 mmol) de 4-amino-2-phényl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **17** sont partiellement solubilisés dans 20 mL de dioxane et placés dans un tube scellé. Puis 257 μ l (2,70 mmol, 1,5 eq) de 2-bromopyridine, 4,69 g (14,4 mmol, 8 eq) de Cs₂CO₃ et 167 mg (0,29 mmol, 0,16 eq) de xantphos sont ajoutés. Le mélange est dégazé sous pression réduite et placé sous argon. 32 mg (0,14 mmol, 0,08 eq) de Pd(OAc)₂ sont alors ajoutés puis le mélange est porté à 110°C pendant 8h. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ puis CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 98 / 2 / 1).

Produit **18 obtenu :** 377 mg (1,26 mmol)

Rendement : 70%

Aspect : Solide jaune

F = 197°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*6) δ_{ppm}

7,22 (1H ; **H_{Pyr}** ; dd ; J = 4,3 ; J = 3,3) ; 7,53-7,57 (3H ; m) ; 7,60 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 5,0 ; J₆₋₇ = 2,0) ; 7,97 (1H ; **H_{Pyr}** ; m) ; 8,44 – 8,50 (4H ; m) ; 9,09 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₆ = 2) ; 9,14 (1H ; **H₅** ; d ; J₅₋₆ = 5,0) ; 10,7 (1H ; **NH** ; s)

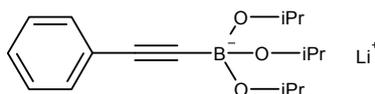
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-*d*6) δ_{ppm}

109,1 (C) ; 116,4 (CH) ; 119,8 (CH) ; 121,8 (CH) ; 128,4 (2CH) ; 128,7 (2CH) ; 131,1 (CH) ; 134,4 (CH) ; 137,9 (C) ; 138,0 (CH) ; 148,1 (CH) ; 152,3 (C) ; 156,8 (CH) ; 159,0 (C) ; 159,3 (C) ; 162,2 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3236 (NH) ; 2976 (CH_{Ar}) ; 1590 (C=N) ; 1564 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 300 (M+1)

Phénylalcynyltriisopropoxyborate de lithium (19)



M = 296,15 **C₁₇H₂₆BLiO₃**
N° CAS : 256457-32-6

Mode opératoire :

6,83 ml (10,93 mmol ; 1,2 eq) de *n*buthyle lithium 1,6 M sont versés goutte à goutte dans une solution de 1 ml (9,11 mmol) de phénylacétylène dans 10 ml d'éther placés à -78°C puis 2,52 ml (10,93 mmol ; 1,2 eq) de triisopropyl borane sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 30 minutes à -15°C . Le précipité formé est filtré puis lavé à l'éther.

Produit 19 obtenu : 1870 mg (6,31 mmol)

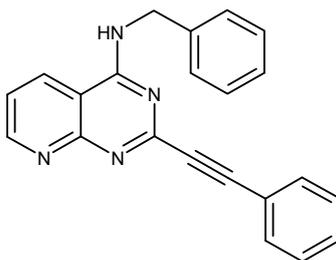
Rendement : 69%

Aspect : solide blanc

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

1,20 (18H ; CH₃ ; d ; J₅₋₆ = 9,2); 4,02 (3H ; m) ; 7,34 (3H ; m) ; 7,47 (2H ; m)

4-Benzylamino-2-phényléthylnyl-pyrido[2,3-d]pyrimidine (**20**)



M = 336,40 **C₂₂H₁₆N₄**

Mode opératoire :

200 mg (0,74 mmol) de 4-benzylamino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **5** sont dissous dans 10 ml de DMF puis 235 mg (0,89 mmol ; 1,2 eq) de triméthyl-phényléthylnyl-étain **19** sont ajoutés. Le mélange est dégazé sous pression réduite et placé sous argon. 43 mg (0,035 mmol ; 0,05 eq) de PdCl₂(PPh₃)₂ sont ajoutés puis le mélange est chauffé sous irradiation micro-ondes à 110°C pendant 20 min dans un tube scellé. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 98 / 2). Le solide obtenu est lavé par du CH₂Cl₂.

Produit **20 obtenu** : 205 mg (0,61 mmol)

Rendement : 82 %

Aspect : solide blanc

F = 185°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃ + 1 goutte de MeOD) δ_{ppm}

4,92 (2H ; CH₂ ; s) ; 7,26 – 7,46 (9H ; m) ; 7,62 – 7,69 (2H ; m) ; 8,45 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₇ = 1,8 ; J₅₋₆ = 8,3) ; 8,93 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,8 ; J₇₋₆ = 4,5)

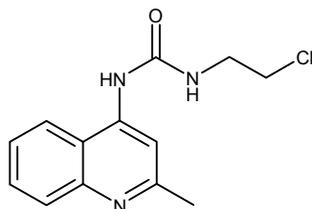
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃ + 1 goutte de MeOD) δ_{ppm}

45,4 (CH₂) ; 87,1 (C) ; 89,2 (C) ; 109,2 (C) ; 121,5 (CH) ; 121,7 (C) ; 127,7 (CH) ; 128,2 (2CH) ; 128,5 (2CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,6 (CH) ; 131,7 (CH) ; 132,6 (2CH) ; 137,9 (C) ; 152,5 (C) ; 155,9 (CH) ; 158,5 (C) ; 160,8 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3286 (NH) ; 3022 (CH_{Ar}) ; 2216 (CC) ; 1594 (C=N) ; 1524 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 337 (M+1)

1-(2-Chloro-éthyl)-3-(2-méthyl-quinolin-4-yl)-urée (21)



M = 263,73 **C₁₃H₁₄ClN₃O**

N° CAS : 379717-10-9

Mode opératoire :

404 μ l (4,74 mmol ; 1,5 eq) de 2-chloroéthylisocyanate sont versés goutte à goutte dans une solution de 500 mg (3,16 mmol) de 4-amino-2-méthylquinoléine dans 20 ml de THF placée à 0°C. Le mélange est agité pendant 60h à température ambiante et encore 1h après ajout de 5 ml de MeOH. Le solvant est évaporé, le résidu est repris par 20 ml de CH₂Cl₂ puis agité en présence de 10 ml d'une solution d'HCl 1N. Le précipité obtenu est filtré et lavé successivement par du CH₂Cl₂, une solution saturée de NaHCO₃ et de l'eau, puis il est séché.

Produit 21 obtenu : 483 mg (1,83 mmol)

Rendement : 58%

Aspect : solide blanc

F = 165°C

RMN ¹H, 250 MHz (CD₃OD) δ_{ppm}

2,57 (3H ; CH₃ ; s) ; 3,57 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,67 (2H ; CH₂ ; m) ; 7,45 (1H ; H ; ddd ; J = 8,4 ; J = 7,0 ; J = 1,3) ; 7,62 (1H ; H ; ddd ; J = 8,5 ; J = 7,0 ; J = 1,4) ; 7,82 (1H ; H ; dd ; J = 8,4 ; J = 1,4) ; 8,04 (1H ; H₃ ; s) ; 8,08 (1H ; H ; dd ; J = 8,5 ; J = 1,3)

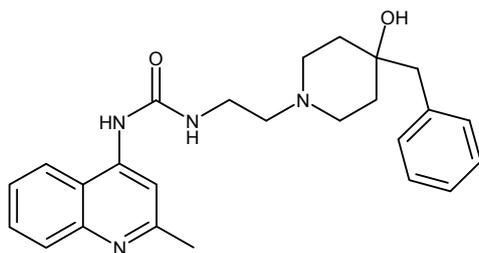
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CD₃OD) δ_{ppm}

24,9 (CH₃) ; 42,9 (CH₂) ; 44,6 (CH₂) ; 110,0 (CH) ; 119,8 (C) ; 121,7 (CH) ; 126,5 (CH) ; 128,8 (CH) ; 130,7 (CH) ; 144,9 (C) ; 148,9 (C) ; 157,1 (C) ; 160,8 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3260 (NH) ; 1640 (C=N) ; 1555 (C=O)

SM (spray ionique) : m/z = 264,5 ; 266,5 (M+1, isotope du chlore)

1-[2-(4-Benzyl-4-hydroxy-pipéridin-1-yl)-éthyl]-3-(2-méthyl-quinolin-4-yl)-urée (**22**)



M = 418,54 C₂₅H₃₀N₄O₂

N° CAS : 540769-28-6

Mode opératoire :

914 mg (4,78 mmol ; 2 eq) de 4-benzyl-4-hydroxypipéridine et 1,61 g (19,11 mmol ; 8 eq) de NaHCO₃ sont ajoutés à une solution de 630 mg (2,39 mmol) de 1-(2-chloro-éthyl)-3-(2-méthyl-quinolin-4-yl)-urée **21** dans 30 ml de THF. Le mélange est placé à 50°C pendant 6j puis le solvant est évaporé. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / Et₃N 96 / 6 / 1).

Produit 22 obtenu : 594 mg (1,42 mmol)

Rendement : 59%

Aspect : solide blanc

F = 85°C

RMN ¹H, 250 MHz (CD₃OD) δ_{ppm}

1,50 (2H ; CH₂ ; m) ; 1,65 (2H ; CH₂ ; m) ; 2,31-2,68 (6H ; CH₂ ; CH₂ ; CH₂ ; m) ; 2,55 (3H ; CH₃ ; s) ; 2,67 (2H ; CH₂Ph ; s) ; 3,57 (2H ; CH₂ ; m) ; 7,05-7,25 (5H ; H_{Ph} ; m) ; 7,42 (1H ; H ; dd ; J = 8,3 ; J = 6,9) ; 7,61 (1H ; H ; dd ; J = 8,4 ; J = 6,9) ; 7,82 (1H ; H ; d ; J = 8,3) ; 7,97 (1H ; H ; d ; J = 8,4) ; 8,04 (1H ; H₃ ; s)

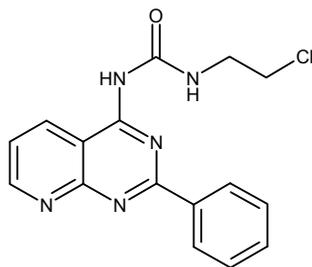
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CD₃OD) δ_{ppm}

25,0 (CH₃) ; 36,8 (2CH₂) ; 37,9 (CH₂) ; 50,3 (2CH₂) ; 58,7 (CH₂) ; 70,1 (C) ; 109,9 (CH) ; 119,8 (C) ; 121,4 (CH) ; 126,4 (CH) ; 127,2 (CH) ; 128,8 (CH) ; 128,9 (2CH) ; 130,7 (CH) ; 131,7 (2CH) ; 138,5 (C) ; 145,1 (C) ; 148,9 (C) ; 157,1 (C) ; 160,8(C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3348 (OH, NH) ; 2938 (CH_{Ar}) ; 2820 (CH₂) ; 1696 (C=O) ; 1537 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 419,5 (M+1)

1-(2-Chloro-éthyl)-3-(2-phényl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-urée (23)



M = 327,78 **C₁₆H₁₄ClN₅O**

Mode opératoire :

384 μ l (4,5 mmol ; 2 eq) de 2-chloroéthylisocyanate sont versés goutte à goutte dans une solution de 500 mg (2,25 mmol) de 2-phényl-4-amino-pyrido[2,3-d]pyrimidine **17** dans 15 ml de THF placée à 0°C. Le mélange est agité pendant 60h à température ambiante et encore 1h après ajout de ml de MeOH. Le solvant est évaporé, le résidu est lavé par du CH₂Cl₂, puis par du MeOH.

Produit 23 obtenu : 320 mg (0,97 mmol)

Rendement : 43%

Aspect : Solide jaune

F = 225°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

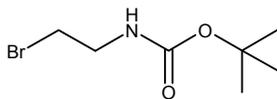
3,80 (2H ; CH₂ ; t ; J = 5,1) ; 3,89 (2H ; CH₂ ; t ; J = 5,1) ; 7,58-7,63 (3H ; H_{Ph} ; m) ; 8,04 (1H ; H₆ ; dd ; J = 7,9 ; J = 4,9) ; 8,43 (2H ; H_{Ph} ; m) ; 9,11-9,19 (2H ; H₅ ; H₇ ; m) ; 10,03 (1H ; NH ; s) ; 10,65 (1H ; NH ; s)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

41,8 (CH₂) ; 44,5 (CH₂) ; 108,7 (C) ; 122,4 (CH) ; 128,3 (2CH) ; 128,8 (2CH) ; 131,4 (CH) ; 133,4 (CH) ; 136,8 (C) ; 153,8 (C) ; 157,5 (CH) ; 158,8 (C) ; 158,9 (C) ; 160,9 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3224 (NH) ; 1692 (C=O) ; 1591 (C=N)

(2-Bromo-éthyl)-carbamate de tert-butyle (25)



M = 224,10 C₇H₁₄BrNO₂

N° CAS : 39684-80-5

Mode opératoire :

Dans 300 ml d'éthanol sont ajoutés successivement 5 g (24,4 mmol) d'hydrochlorure de 2-bromoéthylamine, 32,4 ml (244 mmol, 10 eq) de triéthylamine et 7,98 g (36,6 mmol, 1,5 eq) de di-*t*butyl dicarbonate. Le mélange est agité pendant 1h à 60°C puis 12h à TA. Le mélange est évaporé et repris par du CH₂Cl₂, puis lavé par une solution d'acide chlorhydrique 1N puis par une solution saturée de Na₂CO₃ puis par de la saumure. La solution est séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Aucune autre purification n'est nécessaire.

Produit 25 obtenu : 4,22 g (18,8 mmol)

Rendement : 77%

Aspect : huile incolore

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

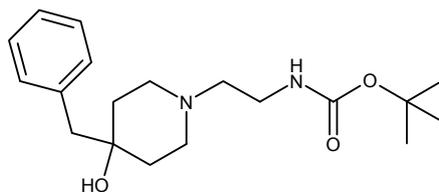
1,43 (9H ; *t*Bu ; s) ; 3,44 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,50 (2H ; CH₂ ; m) ; 5,01 (1H ; NH ; sl) ;

RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

28,4 (3CH₃) ; 32,8 (CH₂) ; 42,4 (CH₂) ; 79,8 (C) ; 155,6 (CO)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3346 (NH) ; 2978 (CH₂) ; 2968 (CH₂) ; 1708 (C=O) ; 1153 (C-O)

[2-(4-Benzyl-4-hydroxy-pipéridin-1-yl)-éthyl]-carbamate de tert-butyle (26)



M = 334,46 C₁₉H₃₀N₂O₃

Mode opératoire :

539 mg (2,82 mmol) de 4-benzyl-4-hydroxypipéridine sont dissous dans 20 ml de THF distillé suivis de 690 mg (3,09 mmol ; 1,1 eq) de (2-bromo-éthyl)-carbamate de tert-butyle **25** et de 597 mg (5,64 mmol, 2 eq) de Na₂CO₃. Après 48h, le mélange est évaporé sous pression réduite, repris par du CH₂Cl₂ et lavé par de l'eau. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / Et₃N 96 / 4 / 1).

Produit **26 obtenu :** 710 mg (2,12)

Rendement : 75%

Aspect : huile jaune

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

1,47 (9H ; *t*Bu ; s) ; 1,53 (2H ; CH₂ ; d ; J = 12,8) ; 1,73 (2H ; CH₂ ; dt ; J = 4,3 ; J = 12,5) ; 2,32 (2H ; CH₂ ; t ; J = 10,1) ; 2,48 (2H ; CH₂ ; t ; J = 6,0) ; 2,63 (2H ; CH₂ ; m) ; 2,78 (2H ; CH₂Ph ; s) ; 3,23 (2H ; CH₂ ; m) ; 5,04 (1H ; NH ; sl) ; 7,18-7,37 (5H ; H_{Ph} ; m)

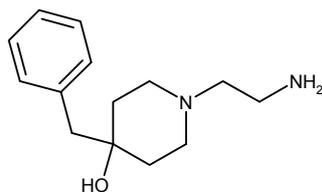
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

28,5 (3CH₃) ; 36,8 (CH₂) ; 37,4 (CH₂) ; 49,2 (CH₂Bn ; CH₂) ; 57,2 (CH₂) ; 69,2 (C) ; 79,1 (C) ; 126,7 (CH) ; 128,3 (2CH) ; 130,6 (2CH) ; 136,6 (C) ; 156,1 (CO)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3420 (NH) ; 2941 (CH_{Ar}) ; 2818 (CH₂) ; 1692 (C=O) ; 1170 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 335,5 (M+1)

1-(2-Amino-éthyl)-4-benzyl-pipéridin-4-ol (27)



M = 234,34 C₁₄H₂₂N₂O

Mode opératoire :

1,13 g (3,39 mmol) de [2-(4-benzyl-4-hydroxy-pipéridin-1-yl)-éthyl]-carbamate de tert-butyle 26 sont déposés dans 3 ml de CHCl₃ puis 3 ml de TFA sont versés lentement. Le mélange est agité pendant 4h. Le mélange est dilué dans 20 ml de CH₂Cl₂ puis neutralisé à 0°C par de la soude 2N. Après extraction, la phase organique est lavée par de la saumure, séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite.

Produit 27 obtenu : 600 mg (2,56 mmol)

Rendement : 75%

Aspect : huile jaune

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

1,53 (2H ; CH₂ ; d ; J = 12,0) ; 1,68 (2H ; CH₂ ; dt ; J = 4,2 ; J = 12,6) ; 2,39 (2H ; CH₂ ; dt ; J = 2,4 ; J = 11,4) ; 2,55 (2H ; CH₂ ; t ; J = 6,0) ; 2,61 (2H ; CH₂ ; td ; J = 3,3 ; J = 11,6) ; 2,76 (2H ; CH₂Ph ; s) ; 3,41 (2H ; CH₂ ; t ; J = 6,0) ; 7,17-7,33 (5H ; H_{Ph} ; m)

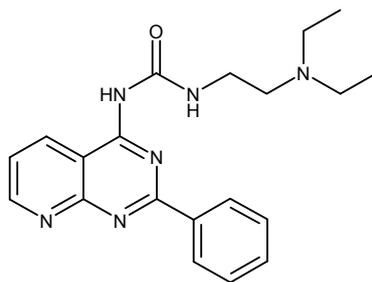
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

36,5 (CH₂) ; 36,8 (CH₂) ; 49,9 (CH₂Bn ; CH₂) ; 55,5 (CH₂) ; 69,0 (C) ; 126,7 (CH) ; 128,3 (2CH) ; 130,6 (2CH) ; 136,4 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3386 (NH ; OH) ; 2926 (CH_{Ar}) ; 2822 (CH₂)

SM (spray ionique) : m/z = 235,5 (M+1)

1-(2-Diéthylamino-éthyl)-3-(2-phényl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-urée (**28**)



M = 364,45 C₂₀H₂₄N₆O

Mode opératoire :

Dans une solution de 20 mg (0,09 mmol) de 2-phényl-4-amino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **17** et 48 μ l (0,36 mmol ; 4 eq) d'Et₃N dans 10 ml de THF et placée sous argon sont déposés 27 mg (0,09 mmol ; 1 eq) de triphosgène. Le mélange est agité à reflux pendant 2h puis ramené à température ambiante. Sont alors ajoutés 28 μ l (0,20 mmol ; 2,2 eq) de *N,N*-diéthyl-éthylènediamine. Après 24h d'agitation à température ambiante, 3 ml de MeOH sont versés puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 96 / 4).

Produit **28 obtenu** : 20 mg (0,05 mmol)

Rendement : 60%

Aspect : solide jaune

F = 177°C

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

1,05 (6H ; CH₃ ; t ; J = 6,8) ; 2,70 (4H ; CH₂ ; q ; J = 6,8) ; 2,82 (2H ; CH₂ ; t ; J = 6,2) ; 3,71 (2H ; CH₂ ; m) ; 7,50-7,55 (4H ; H_{Phe} ; H₅ ; m) ; 8,58 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 9,08 (1H ; H₅ ; m) ; 9,19 (1H ; H₇ ; m) ; 10,24 (1H ; NH ; t ; J = 5,0) ; 10,31 (1H ; NH ; s) ;

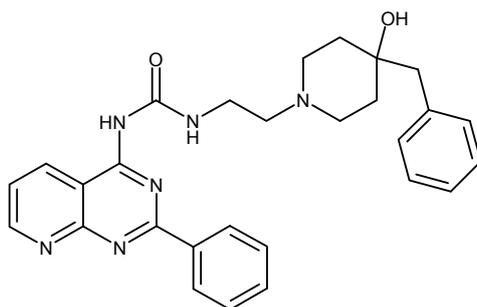
RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

11,6 (2CH₃) ; 38,9 (CH₂) ; 47,7 (2CH₂) ; 52,1 (CH₂) ; 109,0 (C) ; 122,2 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,1 (2CH) ; 131,5 (CH) ; 132,7 (CH) ; 137,2 (C) ; 155,4 (C) ; 157,5 (CH) ; 158,6 (C) ; 159,6 (C) ; 162,5 (C) ;

IR (KBr) cm⁻¹ : 3228 (NH) ; 3010 (CH_{Ar}) ; 2970 (CH₂) ; 1684 (CO) ; 1590 (C=N) ; 1548 (C=C) ; 1360 (CO-N)

SM (spray ionique) : m/z = 365,5 (M+1)

1-[2-(4-Benzyl-4-hydroxy-pipéridin-1-yl)-éthyl]-3-(2-phényl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-urée (29)



M = 482,59 C₂₈H₃₀N₆O₂

Mode opératoire :

Dans une solution de 100 mg (0,45 mmol) de 2-phényl-4-amino-pyrido[2,3-d]pyrimidine **17** et 240 µl (1,80 mmol ; 4 eq) d'Et₃N dans 30 ml de THF et placée sous argon sont déposés 134 mg (0,45 mmol ; 1 eq) de triphosgène. Le mélange est agité à reflux pendant 2h puis ramené à température ambiante. Sont alors ajoutés 232 mg (0,99 mmol ; 2,2 eq) de 1-(2-amino-éthyl)-4-benzyl-pipéridin-4-ol **27** dilués dans 3 ml de CH₂Cl₂. Après 24h d'agitation à température ambiante, 3 ml de MeOH sont versés puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 95 / 5).

Produit 29 obtenu : 100 mg (0,21 mmol)

Rendement : 46%

Aspect : solide blanc

F = 227°C

RMN ¹H, 400 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

1,54 (2H ; CH₂ ; m) ; 1,84 (2H ; CH₂ ; m) ; 2,71 (2H ; CH₂Ph ; s) ; 3,16 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,34 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,41 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,85 (2H ; CH₂ ; m) ; 4,87 (1H ; OH ; s) ; 7,20 (3H ; H_{Phe} ; m) ; 7,28 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,61 (3H ; H_{Phe} ; m) ; 7,64 (1H ; H₆ ; dd ; J = 8,2 ; J = 4,6) ; 8,39 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 9,12-9.16 (2H ; H₅ ; H₇ ; m) ; 9,77 (1H ; NH ; s) ; 10,68 (1H ; NH ; s)

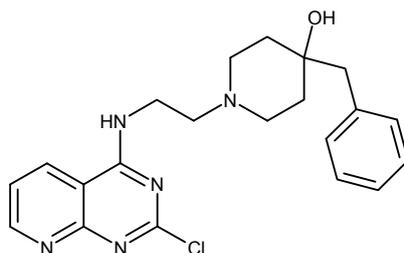
RMN ¹³C, 100 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

32,9 (2CH₂) ; 34,6 (CH₂) ; 48,2 (2CH₂) ; 48,3 (CH₂Ph) ; 55,4 (CH₂) ; 66,2 (C) ; 108,7 (C) ; 122,3 (CH) ; 126,1 (CH) ; 127,8 (2CH) ; 128,3 (2CH) ; 128,9 (2CH) ; 130,5 (2CH) ; 131,3 (CH) ; 133,3 (CH) ; 136,9 (C) ; 154,1 (C) ; 157,5 (CH) ; 158,7 (C) ; 158,8 (C) ; 161,0 (C) ; 181,9 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3366 (OH) ; 3240 (NH) ; 3068 (CH_{Ar}) ; 2926 (CH₂) ; 1692 (CO) ; 1586 (C=N) ; 1548 (C=C) ; 1360 (CO-N)

SM (spray ionique) : m/z = 483,5 (M+1)

***N*-[2-éthyl-(4-benzyl-4-ol-pipéridin-1-yl)]-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**30**)**



M = 397,91 **C₂₁H₂₄ClN₅O**

Mode opératoire :

Le produit **30** est obtenu selon le protocole A à partir de 511 mg (2,53 mmol) de 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** en présence de 590 mg (2,53 mmol ; 1 eq) de 1-(2-amino-éthyl)-4-benzyl-pipéridin-4-ol **27** et de 401 µl (3,06 mmol ; 1,2 eq) d'Et₃N. Après une nuit, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 9 / 1) puis lavé par du CH₂Cl₂.

Produit **30 obtenu : 570 mg (1,43 mmol)**

Rendement : 57 %

Aspect : solide jaunâtre

F = 210°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

1,57-1,62 (2H ; m) ; 1,83-1,93 (2H ; m) ; 2,73 (2H ; CH₂Ph ; s) ; 3,11-3,15 (2H ; m) ; 3,34-3,41 (2H ; NHCH₂CH₂ ; m) ; 3,55-3,95 (2H ; m) ; 3,89 (2H ; NHCH₂ ; s) ; 4,87 (1H ; OH ; s) ; 7,15-7,35 (5H ; H_{phe} ; m) ; 7,53 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 7,7 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 8,85-9,00 (2H ; H₇ et H₅ ; m) ; 9,72 (1H ; NH ; s)

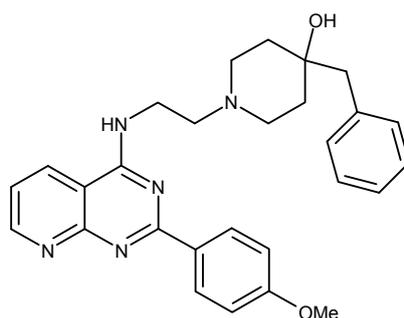
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

33,1 (CH₂) ; 35,8 (CH₂) ; 48,3 (CH₂) ; 54,6 (CH₂) ; 66,3 (C) ; 108,7 (C) ; 121,7 (CH) ; 126,1 (CH) ; 127,7 (2CH) ; 130,5 (2CH) ; 133,8 (CH) ; 136,9 (C) ; 156,2 (CH) ; 158,3 (C) ; 159,8 (C) ; 161,9 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3492 (OH) ; 3404 (NH) ; 3204 (CH_{Ar}) ; 3100-2960 (CH₂) ; 1598 (C=N) ; 1537 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 398,5 (M+1)

***N*-[2-éthyl-(4-benzyl-4-ol-piperidin-1-yl)]-4-amino-2-(4-méthoxyphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**31**)**



M = 469,59 **C₂₈H₃₁N₅O₂**

Mode opératoire :

Le produit **31** est obtenu selon le protocole B à partir de 250 mg (0,63 mmol) de *N*-[2-éthyl-(4-benzyl-4-ol-piperidin-1-yl)]-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **30** dans 24 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1 en présence de 266 mg (1,88 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 191 mg (1,26 mmol ; 2 eq) d'acide 4-méthoxyphényl boronique et de 36 mg (0,031 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 3h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 96 / 4 / 1). Le solide obtenu est reprécipité dans le CH₂Cl₂ par de l'hexane.

Produit **31 obtenu :** 200 mg (0,43 mmol)

Rendement : 67 %

Aspect : solide jaunâtre

F = 105°C

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

1,60 (2H ; **H_{pip}** ; m) ; 1,80 (2H ; **H_{pip}** ; m) ; 2,56 (2H ; **H_{pip}** ; m) ; 2,75-2,88 (6H ; **CH₂Ph**, **H_{pip}**, **H_{alk}** ; m) ; 3,87 (5H ; **OMe**, **H_{alk}** ; s) ; 6,96 (2H ; **H_{Phe}** ; d ; J = 6,8) ; 7,21 (1H ; **H₆** ; m) ; 7,22-7,30 (5H ; **H_{Phe}** ; m) ; 8,14 (1H ; **H₅** ; m) ; 8,59 (2H ; **H_{Phe}** ; d ; J = 6,8) ; 8,96 (1H ; **H₇** ; m)

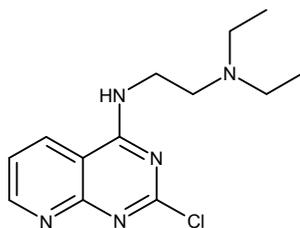
RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

36,7 (2**CH₂pip**) ; 37,7 (**CH₂alk**) ; 49,0 (**CH₂**) ; 49,3 (2**CH₂pip**) ; 55,5 (**OCH₃**) ; 56,2 (**CH₂Ph**) ; 68,9 (**CH₂**) ; 108,5 (**C**) ; 113,6 (2**CH**) ; 120,2 (**CH**) ; 126,9 (2**CH**) ; 128,5 (2**CH**) ; 130,6 (2**CH**) ; 130,7 (**CH**) ; 130,9 (**C**) ; 131,0 (**CH**) ; 136,3 (**C**) ; 155,7 (**CH**) ; 159,8 (**C**) ; 160,4 (**C**) ; 162,1 (**C**) ; 163,7 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3421 (NH, OH) ; 2934 (CH₂) ; 1598 (C=N) ; 1534 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 470,5 (M+1)

***N*-(*N,N'*-diéthylaminoéthyl)-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**32**)**



M = 279,77 **C₁₃H₁₈ClN₅**

Mode opératoire :

Le produit **32** est obtenu selon le protocole A à partir de 1 g (5 mmol) de 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** en présence de 768 µl (5,5 mmol ; 1,1 eq) de *N,N* diéthyléthylènediamine et de 0,80 ml (5,99 mmol ; 1,2 eq) d'Et₃N. Après une nuit à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / Et₃N 96 / 4 / 1) puis recristallisé dans le CH₂Cl₂.

Produit **32 obtenu : 1,23 g (4,40 mmol)**

Rendement : 89 %

Aspect : solide blanc cassé

F = 157°C

RMN ¹H, 250 MHz (MeOD) δ_{ppm}

1,43 (6H ; **CH₃** ; t ; J = 7,3) ; 3,54 (6H ; **CH₂** ; q ; J = 7,3) ; 3,64 (2H ; **CH₂** ; t ; J = 5,9) ; 4,00 (2H ; **CH₂** ; t ; J = 5,9) ; 7,41 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,3 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 8,39 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₇ = 1,8 ; J₅₋₆ = 8,3) ; 8,92 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₅ = 1,8 ; J₇₋₆ = 4,4)

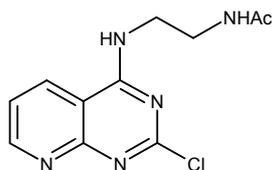
RMN ¹³C, 62,9 MHz (MeOD) δ_{ppm}

8,8 (**CH₃**) ; 37,5 (**CH₂**) ; 47,9 (**CH₂**) ; 51,5 (**CH₂**) ; 109,7 (**C**) ; 123,5 (**CH**) ; 134,6 (**CH**) ; 157,5 (**CH**) ; 159,4 (**C**) ; 161,8 (**C**) ; 163,5 (**C**)

SM (spray ionique) : m/z = 280 et 282 (M+1, isotopes du chlore)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3274 (NH) ; 3134 (CH_{Ar}) ; 2972 (CH₂) ; 1578 (C=N) ; 1534 (C=C)

***N*-(2-Acétamidoéthyl)-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**33**)**



M = 265,70 **C₁₁H₁₂ClN₅O**

Mode opératoire :

Le produit **33** est obtenu selon le protocole A à partir de 1 g (4,93 mmol) de 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** en présence de 472 μ l (5,42 mmol ; 1,2 eq) de N, acéthyléthylènediamine et de 785 μ l (5,91 mmol ; 1,2 eq) d'Et₃N. Après 4h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / Et₃N 92 / 8 / 1) puis lavé par du CH₂Cl₂.

Produit **33 obtenu : 870 mg (3,27 mmol)**

Rendement : 66 %

Aspect : solide jaune

F = 189°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

1,77 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,20-3,40 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,52 (2H ; CH₂ ; s) ; 7,52 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,3 ; J₆₋₇ = 4,3) ; 8,07 (1H ; NH ; t ; J = 5,8) ; 8,69 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₇ = 1,2 ; J₅₋₆ = 8,3) ; 8,92 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,2 ; J₇₋₆ = 4,3) ; 9,17 (1H ; NH ; t ; J = 5,5)

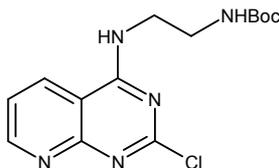
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

22,6 (CH₃) ; 37,4 (CH₂) ; 45,4 (CH₂) ; 108,7 (C) ; 121,6 (CH) ; 133,2 (CH) ; 156,2 (CH) ; 158,8 (C) ; 160,1 (C) ; 162,1 (C) ; 169,7 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3502 (NH) ; 3274 (CONH) ; 3068 (CH_{Ar}) ; 2930 (CH₂) ; 1666 (C=N) ; 1602 (C=C) ; 1288 (CO-N)

SM (spray ionique) : m/z = 266 (M+1)

[2-(2-Chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-éthyl]-carbamate de tert-butyle (34)



M = 323,78 C₁₄H₁₈ClN₅O₂

Mode opératoire :

Le produit **34** est obtenu selon le protocole A à partir de 1,28 g (6,30 mmol) de 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** en présence de 1 g (6,30 mmol ; 1 eq) de N, Boc-éthylènediamine et de 995 µl (7,49 mmol ; 1,2 eq) d'Et₃N. Après une 4h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 98 / 2)

Produit 34 obtenu : 1,59 g (4,91 mmol)

Rendement : 78 %

Aspect : solide jaune

F = 99°C

RMN ¹H, 250 MHz (CD₃OD) δ_{ppm}

1,36 (9H ; C(CH₃)₃ ; s) ; 3,40 (2H ; CH₂ ; t ; J = 5,8) ; 3,69 (2H ; CH₂ ; t ; J = 5,8) ; 7,48 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 7,8 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 8,50 (1H ; H₅ ; d ; J₅₋₆ = 7,8) ; 8,87 (1H ; H₇ ; d ; J₇₋₆ = 4,4) ;

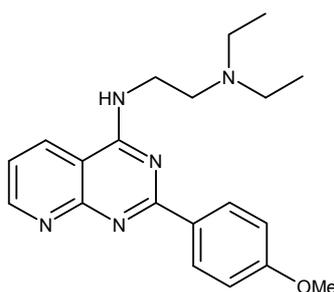
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CD₃OD) δ_{ppm}

28,7 (CH₃) ; 40,2 (CH₂) ; 43,2 (CH₂) ; 80,1 (C) ; 110,0 (C) ; 122,8 (CH) ; 134,2 (CH) ; 156,9 (CH) ; 158,8 (C) ; 159,9 (C) ; 162,3 (C) ; 163,7 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3314 (NH, NHBoc) ; 3140 (CH_{Ar}) ; 2976 (CH₂) ; 1709 (C=O) ; 1590 (C=N) ; 1532 (C=C) ; 1350 (CO-O) ; 1282 (C-N)

SM (spray ionique) : m/z = 324 (M+1)

***N*-(*N,N'*-diéthyl-2-aminoéthyl)-4-amino-2-(4-méthoxyphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine**
(35)



M = 351,46 C₂₀H₂₅N₅O

Mode opératoire :

Le produit **35** est obtenu selon le protocole B à partir de 600 mg (2,15 mmol) de *N*-(*N,N'*-diéthylaminoéthyl)-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **32** dans 60 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1 en présence de 682 mg (6,43 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 652 mg (4,29 mmol ; 2 eq) d'acide 4-méthoxyphényl boronique et de 124 mg (0,107 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 3h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 96 / 4 / 1). Le solide obtenu est reprecipité dans le CH₂Cl₂ par de l'éther de pétrole.

Produit **35 obtenu :** 410 mg (1,17 mmol)

Rendement : 54 %

Aspect : solide blanc

F = 125°C

RMN ¹H, 250 MHz (MeOD) δ_{ppm}

1,12 (6H ; CH₃ ; t ; J = 7,2) ; 2,82 (6H ; CH₂ ; q ; J = 7,2) ; 2,96 (2H ; CH₂ ; t ; J = 7,1) ; 3,83 (3H ; OCH₃ ; s) ; 3,82 - 3,86 (2H ; CH₂ ; m) ; 6,93 (2H ; H_{Phe} ; d ; J = 8,9) ; 7,32 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,6) ; 8,36 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₇ = 1,8 ; J₅₋₆ = 8,2) ; 8,40 (2H ; H_{Phe} ; d ; J = 8,9) ; 8,83 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,8 ; J₇₋₆ = 4,6)

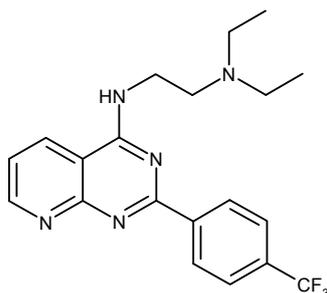
RMN ¹³C, 62,9 MHz (MeOD) δ_{ppm}

11,0 (CH₃) ; 38,9 (CH₂) ; 48,1 (CH₂) ; 51,8 (CH₂) ; 55,8 (OCH₃) ; 109,8 (C) ; 114,4 (2CH) ; 121,5 (CH) ; 131,5 (2CH) ; 131,7 (C) ; 133,7 (CH) ; 156,2 (CH) ; 160,2 (C) ; 161,9 (C) ; 163,5 (C) ; 164,9 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3271 (NH) ; 2972 (CH₂) ; 1598 (C=N) ; 1452 (C=C) ; 1245 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 352 (M+1)

***N*-(*N*',*N*'-diéthyl-2-aminoéthyl)-2-(4-trifluorométhylphényl)-4-amino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**36**)**



M = 389,43 **C₂₀H₂₂F₃N₅**

Mode opératoire :

Le produit **36** est obtenu selon le protocole B à partir de 260 mg (0,93 mmol) de *N*-(*N*',*N*'-diéthyl-2-aminoéthyl)-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **32** dans 24 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1 en présence de 296 mg (2,79 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 353 mg (1,86 mmol ; 2 eq) d'acide 4-trifluorométhylphényl boronique et de 54 mg (0,046 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après une nuit, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 85 / 15). Le solide obtenu est reprecipité dans le méthanol par de l'éther.

Produit **36 obtenu :** 63 mg (0,16 mmol)

Rendement : 17%

Aspect : solide blanc

F = 220°C

RMN ¹H, 500 MHz (MeOD) δ_{ppm}

1,40 (6H ; CH₃ ; t ; J = 7,2) ; 3,53 (6H ; CH₂ ; q ; J = 7,2) ; 3,71 (2H ; CH₂ ; t ; J = 5,8) ; 4,14 (2H ; CH₂ ; t ; J = 5,8) ; 7,40 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,1 ; J₆₋₇ = 4,6) ; 7,60 (2H ; H_{Phe} ; d ; J = 8,3) ; 8,38 (1H ; H₅ ; m) ; 8,40 (2H ; H_{Phe} ; d ; J = 8,3) ; 8,95 (1H ; H₇ ; d ; J = 3,40)

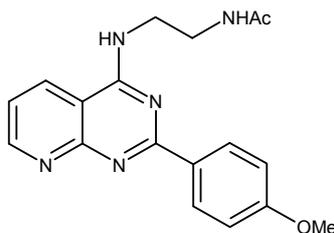
RMN ¹³C, 125 MHz (MeOD) δ_{ppm}

9,1 (CH₃) ; 37,5 (CH₂) ; 48,9 (CH₂) ; 51,9 (CH₂) ; 110,5 (C) ; 123,1 (CH) ; 125,7 (C ; q ; J = 271) ; 126,3 (2CH) ; 130,3 (2CH) ; 133,5 (C ; q ; J = 32) ; 134,5 (CH) ; 142,8 (C) ; 157,2 (CH) ; 159,9 (C) ; 162,8 (C) ; 163,7 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3228 (NH) ; 2976 (CH₂) ; 1608 (C=N) ; 1582 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 390,5 (M+1)

***N*-(2-Acétamidoéthyl)-4-amino-2-(4-méthoxyphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**37**)**



M = 337,38 C₁₈H₁₉N₅O₂

Mode opératoire :

Le produit **37** est obtenu selon le protocole B à partir de 200 mg (0,753 mmol) de *N*-(2-acétamidoéthyl)-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **33** dans 18 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1 en présence de 239 mg (2,26 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 137 mg (0,903 mmol ; 1,2 eq) d'acide 4-méthoxyphényl boronique et de 43 mg (0,0376 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 1h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 94 / 6). Le solide obtenu est lavé par du MeOH.

Produit **37 obtenu :** 155 mg (0,46 mmol)

Rendement : 61 %

Aspect : solide blanc

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃ + MeOD) δ_{ppm}

1,73 (3H ; CH₃ ; s) ; 3,38 (2H ; CH₂ ; t ; J = 5,5) ; 3,66 (2H ; CH₂ ; t ; J = 5,5) ; 3,68 (3H ; OCH₃ ; s) ; 6,79 (2H ; H_{Phe} ; d ; J = 8,8) ; 7,13 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 8,14 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₇ = 1,6 ; J₅₋₆ = 8,2) ; 8,30 (2H ; H_{Phe} ; d ; J = 8,8) ; 8,83 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,6 ; J₇₋₆ = 4,4)

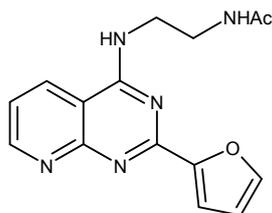
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃ + MeOD) δ_{ppm}

22,2 (CH₃) ; 39,4 (CH₂) ; 41,6 (CH₂) ; 55,0 (OCH₃) ; 108,5 (C) ; 113,4 (2CH) ; 120,3 (CH) ; 130,2 (2CH) ; 130,4 (C) ; 132,0 (CH) ; 154,9 (CH) ; 158,9 (C) ; 160,9 (C) ; 161,9 (C) ; 163,6 (C) ; 172,7 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3266 (CONH) ; 3080 (CH_{Ar}) ; 2908 (CH₂) ; 1650 (C=N) ; 1608 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 338 (M+1)

***N*-(2-acétamidoéthyl)-4-amino-2-(furan-2-yl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**38**)**



M = 297,32 **C₁₅H₁₅N₅O₂**

Mode opératoire :

Le produit **38** est obtenu selon le protocole B à partir de 200 mg (0,753 mmol) de *N*-(2-acétamidoéthyl)-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **33** dans 18 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1 en présence de 239 mg (2,26 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 101 mg (0,90 mmol ; 1,2 eq) d'acide 2-furaneboronique et de 43 mg (0,0376 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 2h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 94 / 6). Le solide obtenu est lavé par du CH₂Cl₂.

Produit **38 obtenu :** 145 mg (0,49 mmol)

Rendement : 65 %

Aspect : solide blanc cassé

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

1,80 (3H ; **CH₃** ; s) ; 3,39 (2H ; **CH₂** ; m) ; 3,65 (2H ; **CH₂** ; m) ; 6,70 (1H ; **H_{Ar}** ; m) ; 7,40 (1H ; **H_{Ar}** ; d ; J = 3,5) ; 7,47 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 7,92 (1H ; **H_{Ar}** ; m) ; 8,06 (1H ; **NH** ; t ; J = 5,3) ; 8,60 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₆ = 8,2 ; J₅₋₇ = 1,2) ; 8,66 (1H ; **NH** ; t ; J = 5,4) ; 8,95 (1H ; **H₇** ; d ; J₇₋₅ = 1,2 ; J₇₋₆ = 4,4)

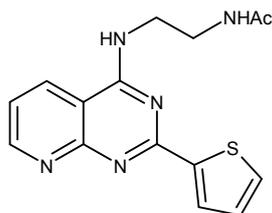
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

22,7 (**CH₃**) ; 37,7 (**CH₂**) ; 40,6 (**CH₂**) ; 108,7 (**C**) ; 112,2 (**CH**) ; 113,9 (**CH**) ; 120,7 (**CH**) ; 132,3 (**CH**) ; 145,5 (**CH**) ; 152,7 (**C**) ; 155,8 (**CH**) ; 156,1 (**C**) ; 158,9 (**C**) ; 160,9 (**C**) ; 169,6 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3504 (NH) ; 3266 (CONH) ; 3098 (CH_{Ar}) ; 2941 (CH₂) ; 1666 (C=N) ; 1602 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 298

***N*-(2-acétamidoéthyl)-4-amino-2-(thiophène-2-yl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**39**)**



M = 313,38 C₁₅H₁₅N₅OS

Mode opératoire :

Le produit **39** est obtenu selon le protocole B à partir de 200 mg (0,753 mmol) de *N*-(2-acétamidoéthyl)-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **33** dans 18 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1 en présence de 239 mg (2,26 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 116 mg (0,90 mmol ; 1,2 eq) d'acide 2-thiophèneboronique et de 43 mg (0,0376 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 2h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 94 / 6 / 1). Le solide obtenu est reprecipité dans le MeOH.

Produit **39 obtenu :** 110 mg (0,35 mmol)

Rendement : 47 %

Aspect : solide blanc cassé

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

1,80 (3H ; CH₃ ; s) ; 3,40 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,66 (2H ; CH₂ ; m) ; 7,21 (1H ; H_{Ar} ; t ; J = 4,2) ; 7,46 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 7,8 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 7,74 (1H ; H_{Ar} ; d ; J = 4,7) ; 8,04 (1H ; H_{Ar} ; m) ; 8,10 (1H ; NH ; m) ; 8,61 (1H ; H₅ ; d ; J = 8,2) ; 8,70 (1H ; NH ; t ; J = 4,7) ; 8,93 (1H ; H₇ ; d ; J = 2,8)

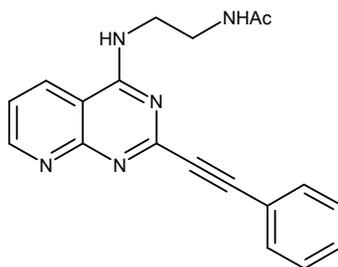
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

22,7 (CH₃) ; 37,6 (CH₂) ; 40,7 (CH₂) ; 108,6 (C) ; 120,5 (CH) ; 128,2 (CH) ; 129,2 (CH) ; 130,7 (CH) ; 132,4 (CH) ; 144,5 (C) ; 155,8 (CH) ; 158,9 (C) ; 159,5 (C) ; 160,9 (C) ; 169,7 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3504 (NH) ; 3256 (CONH) ; 3084 (CH_{Ar}) ; 1650 (C=N) ; 1602 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 314 (M+1)

***N*-(2-acétamidoéthyl)-4-amino-2-phényléthynyl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (40)**



M = 331,38 C₁₉H₁₇N₅O

Mode opératoire :

200 mg (0,753 mmol) de *N*-(2-acétamidoéthyl)-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **33** sont mis en suspension dans 10 ml de DMF puis 239 mg (0,90 mmol ; 1,2 eq) de phénylacétylène-triméthylétain sont ajoutés. Le mélange est dégazé sous pression réduite et placé sous argon. 43 mg (0,0376 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄ sont alors ajoutés puis le mélange est chauffé sous irradiation micro-ondes à 110°C pendant 20 min. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 94 / 6 / 1). Le solide obtenu est lavé par du CH₂Cl₂ puis reprecipité dans le MeOH par de l'éther.

Produit 40 obtenu : 130 mg (0,40 mmol)

Rendement : 52 %

Aspect : solide blanc

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

1,82 (3H ; **CH₃** ; s) ; 3,36 (2H ; **CH₂** ; m) ; 3, 16 (2H ; **CH₂** ; m) ; 7,48-7,51 (3H ; **H_{Phe}** ; m) ; 7,56 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 8,07 (1H ; **NH** ; t ; J = 5,5) ; 8,65 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₆ = 8,2 ; J₅₋₇ = 1,8) ; 8,76 (1H ; **NH** ; t ; J = 5,3) ; 9,00 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₅ = 1,8 ; J₇₋₆ = 4,4)

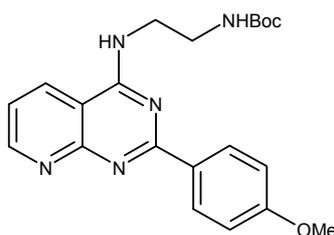
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

22,6 (**CH₃**) ; 37,6 (**CH₂**) ; 40,7 (**CH₂**) ; 84,6 (C) ; 89,9 (C) ; 109,2 (C) ; 120,9 (C) ; 121,7 (**CH**) ; 128,9 (2**CH**) ; 129,8 (**CH**) ; 132,1 (2**CH**) ; 132,5 (**CH**) ; 151,4 (C) ; 156,1 (**CH**) ; 158,2 (C) ; 160,9 (C) ; 169,7 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3476 (NH) ; 3248 (CONH) ; 3080 (CH_{Ar}) ; 2934 (CH₂) ; 2219 (CC) ; 1644 (C=O) ; 1582 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 332 (M+1)

[2-(2-(4-Méthoxyphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-éthyl]-carbamate de tert-butyle (41**)**



M = 395,47 **C₂₁H₂₅N₅O₃**

Mode opératoire :

Le produit **41** est obtenu selon le protocole B à partir de 820 mg (2,53 mmol) de [2-(2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-éthyl]-carbamate de tert-butyle **34** dans 60 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1 en présence de 805 mg (7,60 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 462 mg (3,04 mmol ; 1,2 eq) d'acide 4-méthoxyphényl boronique et de 146 mg (0,13 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 3h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 98 / 2).

Produit **41 obtenu : 730 mg (1,85 mmol)**

Rendement : 73 %

Aspect : solide blanc

F = 75°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

1,39 (9H ; C(CH₃)₃ ; s) ; 3,55 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,83 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,84 (3H ; OMe ; s) ; 5,52 (1H ; NH ; t ; J = 5,8) ; 6,94 (2H ; H_{Ar} ; d ; J = 8,7) ; 7,22 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,1 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 7,80 (1H ; NH ; sl) ; 8,25 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₆ = 8,1 ; J₅₋₇ = 1,6) ; 8,57 (2H ; H_{Ar} ; d ; J = 8,7) ; 8,94 (1H ; H₇ ; d ; J₇₋₅ = 1,6 ; J₇₋₆ = 4,4)

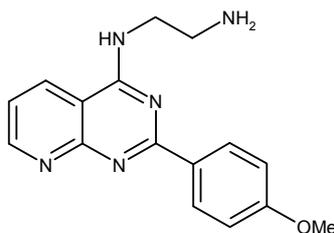
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

28,4 (CH₃) ; 40,1 (CH₂) ; 44,4 (CH₂) ; 55,5 (OCH₃) ; 80,2 (C) ; 108,6 (C) ; 113,6 (2CH) ; 120,3 (CH) ; 130,7 (2CH) ; 130,9 (C) ; 131,5 (CH) ; 155,7 (CH) ; 158,3 (C) ; 159,7 (C) ; 160,9 (C) ; 162,0 (C) ; 163,8 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3290 (NH, NHBoc) ; 3064 (CH_{Ar}) ; 2976 (CH₂) ; 1707 (C=O) ; 1601 (C=N) ; 1531 (C=C) ; 1368 (CO-O) ; 1246 (C-N) ; 1162 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 396 (M+1)

***N*-(2-Aminoéthyl)-4-amino-2-(4-méthoxyphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (42)**



M = 295,35 C₁₆H₁₇N₅O

Mode opératoire :

730 mg (1,85 mmol) de [2-(2-(4-méthoxyphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-éthyl]-carbamate de tert-butyle **41** sont dissous dans 10 ml de CH₂Cl₂ puis 4 ml d'acide trifluoroacétique sont ajoutés. Après 2h d'agitation, la réaction est diluée dans 40 ml de CH₂Cl₂ et le pH est ramené à 9 par une solution glacée de NaOH 2N. La phase organique est extraite, lavée par de l'eau, séchée sur MgSO₄ puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 90 / 10 / 1).

Produit **42 obtenu : 408 mg (1,63 mmol)**

Rendement : 74 %

Aspect : solide blanc

F = 210°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

3,05 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,79 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,83 (3H ; OMe ; s) ; 6,94 (2H ; H_{Ar} ; d ; J = 8,9) ; 7,24 (1H ; H₆ ; dd ; J_{6,5} = 8,1 ; J_{6,7} = 4,4) ; 8,32 (1H ; H₅ ; dd ; J_{5,6} = 8,1 ; J_{5,7} = 1,8) ; 8,50 (2H ; H_{Ar} ; d ; J = 8,9) ; 8,87 (1H ; H₇ ; d ; J_{7,5} = 1,8 ; J_{7,6} = 4,4)

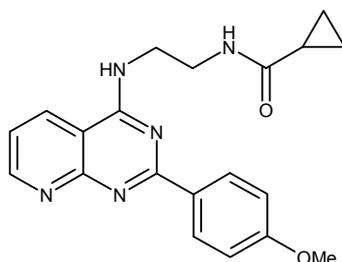
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

40,7 (CH₂) ; 43,5 (CH₂) ; 55,5 (OCH₃) ; 108,4 (C) ; 113,6 (2CH) ; 120,1 (CH) ; 126,0 (C) ; 130,7 (2CH) ; 131,0 (CH) ; 155,7 (CH) ; 159,8 (C) ; 160,7 (C) ; 162,1 (C) ; 163,7 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3252 (NH₂) ; 3050 (CH_{Ar}) ; 2930 (CH₂) ; 1598 (C=N) ; 1528 (C=C) ; 1254 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 296 (M+1)

***N*-(2-Cyclopropanecarboxylamidoéthyl)-4-amino-2-(4-méthoxyphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**43**)**



M = 363,42 **C₂₀H₂₁N₅O₂**

Mode opératoire :

A une suspension de 100 mg (0,34 mmol) de *N*-(2-aminoéthyl)-4-amino-2-(4-méthoxyphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **42** dans 20 ml de CH₂Cl₂, placée à 0°C, 53 µl (0,41 mmol ; 1,2 eq) d'Et₃N sont versés puis 36 µl (0,41 mmol, 1,2 eq) de chlorure de cyclopropanecarboxyle sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante. Au bout d'1h la solution est neutralisée par de l'eau puis évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 96 / 4). Le produit obtenu est lavé par du MeOH.

Produit **43 obtenu :** 100 mg (0,28 mmol)

Rendement : 81 %

Aspect : solide blanc

F = 230°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

0,64 (4H ; CH₂_{Cy} ; m) ; 1,35 (1H ; CH_{Cy} ; m) ; 3,46 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,71 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,84 (3H ; OMe ; s) ; 7,06 (2H ; H_{Ar} ; d ; J = 8,7) ; 7,46 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 8,30 (1H ; NH ; t ; J = 5,7) ; 8,48 (2H ; H_{Ar} ; d ; J = 8,7) ; 8,62 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₆ = 8,2 ; J₅₋₇ = 1,3) ; 8,63 (1H ; NH ; m) ; 8,94 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,3 ; J₇₋₆ = 4,4)

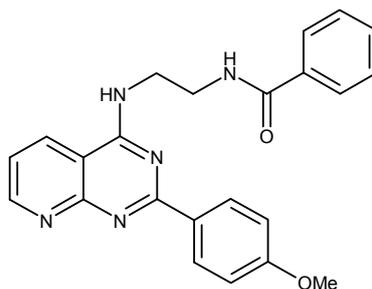
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

6,3 (CH₂) ; 13,7 (CH) ; 37,8 (CH₂) ; 40,9 (CH₂) ; 55,3 (OCH₃) ; 108,3 (C) ; 113,6 (2CH) ; 120,3 (CH) ; 129,9 (2CH) ; 130,7 (C) ; 132,3 (CH) ; 155,6 (CH) ; 159,2 (C) ; 160,9 (C) ; 161,5 (C) ; 162,2 (C) ; 173,0 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3304 (NH) ; 3072 (CH_{Ar}) ; 2838 (CH₂) ; 1658 (NC=O) ; 1608 (C=N) ; 1580 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 364 (M+1)

***N*-(2-benzamidoéthyl)-2-(4-méthoxyphényl)-4-amino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (44)**



M = 399,46 C₂₃H₂₁N₅O₂

Mode opératoire :

A une suspension de 200 mg (0,68 mmol) de *N*-(2-aminoéthyl)-4-amino-2-(4-méthoxyphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **42** dans 40 ml de CH₂Cl₂, placée à 0°C, 108 µl (0,81 mmol ; 1,2 eq) d'Et₃N sont versés puis 152 µl (1,35 mmol, 2 eq) de chlorure de benzoyle sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante. Au bout de 2h la solution est neutralisée par de l'eau puis évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 94 / 6 / 1).

Produit **44 obtenu :** 217 mg (0,54 mmol)

Rendement : 80 %

Aspect : solide blanc

F = 260°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

3,67 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,85 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,84 (3H ; OMe ; s) ; 7,05 (2H ; H_{Ar} ; d ; J = 8,8) ; 7,14-7,49 (4H ; H₆ ; H_{Ar} ; m) ; 7,85 (2H ; H_{Ar} ; d ; J = 6,6) ; 8,51 (2H ; H_{Ar} ; d ; J = 8,8) ; 8,63 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₆ = 8,2 ; J₅₋₇ = 1,9) ; 8,68-8,72 (2H ; NH ; m) ; 8,93 (1H ; H₇ ; d ; J₇₋₆ = 4,0)

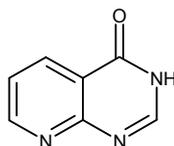
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

38,5 (CH₂) ; 40,6 (CH₂) ; 55,3 (OCH₃) ; 108,4 (C) ; 113,6 (2CH) ; 120,3 (CH) ; 127,2 (2CH) ; 128,2 (2CH) ; 130,0 (2CH) ; 130,7 (CH) ; 131,1 (C) ; 132,3 (CH) ; 134,5 (C) ; 155,6 (CH) ; 159,2 (C) ; 160,9 (C) ; 161,4 (C) ; 162,3 (C) ; 166,6 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3294 (NH) ; 3072 (CH_{Ar}) ; 2926 (CH₂) ; 1640 (NC=O) ; 1603 (C=N) ; 1580 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 400,5 (M+1)

3H-Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-one (45)



M = 147,14 C₇H₅N₃O

N° CAS : 24410-19-3

Mode opératoire :

8,6 ml (217 mmol ; 6eq) de formamide sont versés sur 5,00g (36,20 mmol) d'acide 2-aminonicotinique puis la suspension est portée à 170°C pendant 2h. Après refroidissement le produit précipite, il est lavé puis purifié par recristallisation dans 50 ml d'eau.

Produit 45 obtenu : 3,50 g (23,8 mmol)

Rendement : 66%

Aspect : solide jaunâtre

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

7,55 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 7,5 ; J₆₋₇ = 4,6) ; 8,31 (1H ; H₂ ; s) ; 8,51 (1H ; H₅ ; d ; J₅₋₆ = 7,5) ; 8,95 (1H ; H₇ ; d ; J₇₋₆ = 4,6) ; 12,5 (1H ; NH ; sl)

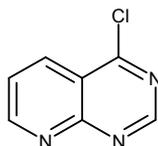
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

117,9 (C) ; 122,6 (CH) ; 135,7 (CH) ; 148,8 (CH) ; 155,8 (CH) ; 158,6 (C) ; 161,7 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3418 (NH) ; 2664 (CH_{Ar}) ; 1703 (C=O) ; 1470 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 148,5 (M+1)

4-Chloro-pyrido[2,3-d]pyrimidine (**46**)



M = 165,58 C₇H₄ClN₃

N° CAS : 28732-79-8

Mode opératoire :

50 ml de POCl₃ sont versés sur 3 g (20,40 mmol) de 3H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one **45**. La suspension est portée à reflux pendant 2h puis l'excès de POCl₃ est évaporé sous pression réduite. Le résidu est obtenu est amené à 0°C puis 400 ml de CH₂Cl₂ sont versés suivi de 20 ml d'eau à 0°C. La phase aqueuse est neutralisée puis extraite. La phases organiques est séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite puis filtrée sur silice (éluant : CH₂Cl₂).

Produit **46 obtenu** : 2,30 g (13,89 mmol)

Rendement : 68%

Aspect : solide beige

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

7,73 (1H ; **H**₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,5 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 8,66 (1H ; **H**₅ ; dd ; J₅₋₆ = 8,5 ; J₅₋₇ = 1,9) ; 9,29 (1H ; **H**₂ ; s) ; 9,34 (1H ; **H**₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,9 ; J₇₋₆ = 4,4)

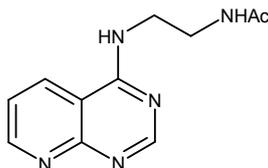
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

119,5 (C) ; 124,7 (CH) ; 135,3 (CH) ; 157,0 (CH) ; 157,1 (C) ; 158,9 (CH) ; 163,3 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3070 (CH_{Ar}) ; 1604 (C=N) ; 1574, 1452 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 162 (M+1)

***N*-(2-Acétamidoéthyl)-4-amino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**47**)**



M = 231,26 **C₁₁H₁₃N₅O**

Mode opératoire :

Le produit **47** est obtenu selon le protocole A à partir de 300 mg (1,81 mmol) de 4-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **46** en présence de 208 μ l (2,17 mmol ; 1,2 eq) de N, acéthyléthylènediamine et de 289 μ l (2,17 mmol ; 1,2 eq) d'Et₃N. Après 4h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 94 / 6 / 1) puis lavé par du CH₂Cl₂.

Produit **47 obtenu :** 245 mg (1,06 mmol)

Rendement : 57%

Aspect : solide jaune

F > 246°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

1,80 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,33 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,59 (2H ; CH₂ ; m) ; 7,53 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 8,06 (1H ; NH ; t ; J = 5,2) ; 8,60 (1H ; H₂ ; s) ; 8,64 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₆ = 8,2 ; J₅₋₇ = 1,6) ; 8,70 (1H ; NH ; t ; J = 5,3) ; 8,97 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₅ = 1,6 ; J₇₋₆ = 4,4)

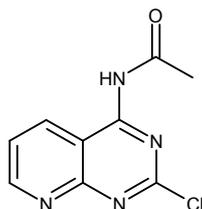
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

22,7 (CH₃) ; 37,6 (CH₂) ; 40,6 (CH₂) ; 109,8 (C) ; 121,3 (CH) ; 132,5 (CH) ; 155,6 (CH) ; 158,1 (C) ; 158,3 (CH) ; 160,9 (C) ; 169,7 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3248 (NH) ; 3080 (CH) ; 2950 (CH₂) ; 1666 (C=O) ; 1612 (C=N) ; 1580 (C=C) ; 1338 (CO-N)

SM (spray ionique) : m/z = 232,5 (M+1)

4-Acétamido-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**48**)



M = 222,64 C₉H₇ClN₄O

Mode opératoire :

Sur 50 mg (0,27 mmol) de 4-amino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **16** sont versés 30 ml d'anhydride acétique puis de 47 μ l (0,27 mmol ; 1 eq) de DIEA. La suspension est placée à 85°C pendant une nuit. Après solubilisation totale du produit, le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est alors lavé par du CH₂Cl₂ puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 95 / 5 / 1).

Produit **48 obtenu** : 45 mg (0,20 mmol)

Rendement : 74%

Aspect : solide jaune

F = 235°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

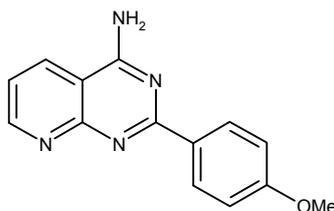
2,40 (3H ; COCH₃ ; s) ; 7,73 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,3 ; J₆₋₇ = 4,2) ; 8,83 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₇ = 1,7 ; J₅₋₆ = 8,3) ; 9,19 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₆ = 4,2 ; J₇₋₅ = 1,7) ; 11,29 (1H ; NH ; s)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

25,1 (CH₃) ; 110,7 (C) ; 122,9 (CH) ; 135,3 (CH) ; 158,3 (C) ; 158,4 (CH) ; 159,6 (C) ; 160,7 (C) ; 170,6 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3438 (NH) ; 3098 (CH) ; 1710 (C=O) ; 1598 (C=N) ; 1560 (C=C)

4-Amino-2-(4-méthoxyphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**49**)



M = 252,28 **C₁₄H₁₂N₄O**

Mode opératoire :

Le produit **49** est obtenu selon le protocole B à partir de 400 mg (2,18 mmol) 4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **16** dans 54 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1, en présence de 462 mg (4,36 mmol ; 2 eq) de Na₂CO₃, de 430 mg (2,83 mmol ; 1,3 eq) d'acide 4-méthoxyphényl boronique et de 126 mg (0,11 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 16h, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 96 / 4). Le produit obtenu est lavé par du CH₂Cl₂ puis recristallisé dans le MeOH.

Produit 49 obtenu : 440 mg (1,74 mmol)

Rendement : 80%

Aspect : solide jaune

F = 265°C

RMN ¹H, 400 MHz (DMSO) δ_{ppm}

3,83 (3H ; **OMe** ; s) ; 7,06 (2H ; **H_{Ph}** ; d ; J = 8,8) ; 7,44 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,2) ; 8,09 (2H ; **NH₂** ; sl) ; 8,44 (2H ; **H_{Ph}** ; d ; J = 8,8) ; 8,77 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₇ = 1,8 ; J₅₋₆ = 8,2) ; 9,17 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₆ = 4,2 ; J₇₋₅ = 1,8)

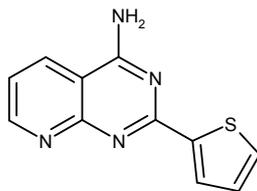
RMN ¹³C, 100 MHz (DMSO) δ_{ppm}

55,3 (**OMe**) ; 107,7 (**C**) ; 113,6 (2**CH**) ; 120,3 (**CH**) ; 129,8 (2**CH**) ; 130,7 (**C**) ; 133,1 (**CH**) ; 156,1 (**CH**) ; 159,5 (**C**) ; 161,4 (**C**) ; 162,7 (**C**) ; 163,2 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3350 (NH₂) ; 3148 (CH_{Ar}) ; 1654 (C=N) ; 1556 (C=C) ; 1256 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 253 (M+1)

4-Amino-2-(thiophen-2-yl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine (**50**)



M = 228,28 **C₁₁H₈N₄S**

Mode opératoire :

Le produit **50** est obtenu selon le protocole B à partir de 400 mg (2,18 mmol) 4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-d]pyrimidine **16** dans 54 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1, en présence de 462 mg (4,36 mmol ; 2 eq) de Na₂CO₃, de 362 mg (2,83 mmol ; 1,3 eq) d'acide 2-thiophène boronique et de 126 mg (0,11 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 16h, le solvant est évaporé sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 96 / 4) puis lavé par du CH₂Cl₂.

Produit **50 obtenu :** 434 mg (1,90 mmol)

Rendement : 87%

Aspect : solide jaune

F > 250°C

RMN ¹H, 400 MHz (DMSO) δ_{ppm}

7,19 (1H ; **H_{Ar}** ; m) ; 7,44 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,0 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 7,72 (1H ; **H_{Ar}** ; d ; J = 4,4) ; 7,95 (1H ; **H_{Ar}** ; d ; J = 2,8) ; 8,19 (2H ; **NH₂** ; sl) ; 8,64 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₇ = 1,2 ; J₅₋₆ = 8,0) ; 9,17 (1H ; **H₇** ; m)

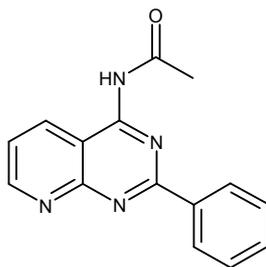
RMN ¹³C, 100 MHz (DMSO) δ_{ppm}

108,0 (C) ; 120,5 (CH) ; 128,2 (CH_{Ar}) ; 128,8 (CH_{Ar}) ; 130,5 (CH_{Ar}) ; 133,3 (CH) ; 144,4 (C) ; 156,2 (CH) ; 159,2 (C) ; 160,0 (C) ; 163,3 (C) ;

IR (KBr) cm⁻¹ : 3256 (NH₂) ; 3094 (CH_{Ar}) ; 1666 (C=N) ; 1620 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 229 (M+1)

4-Acétamido-2-phényl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**51**)



M = 264,29 **C₁₅H₁₂N₄O**

Mode opératoire :

20 ml d'anhydride acétique sont versés sur 200 mg (0,90 mmol) de 4-amino-2-phényl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **17** puis le mélange est agité à 100°C pendant 3h. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 97 / 3 / 1) puis lavé par de l'éther.

Produit **51 obtenu :** 170 mg (0,64 mmol)

Rendement : 71%

Aspect : solide jaune

F = 210°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

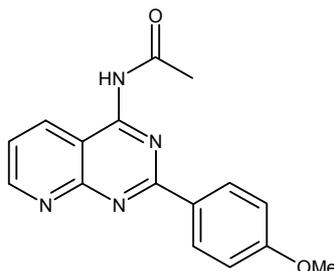
2,50 (3H ; COCH₃ ; s) ; 7,56 (3H ; H_{Ph} ; m) ; 7,64 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,3 ; J₆₋₇ = 4,2) ; 8,53 (2H ; H_{Ph} ; m) ; 8,77 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₇ = 1,6 ; J₅₋₆ = 8,3) ; 9,17 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₆ = 4,2 ; J₇₋₅ = 1,6) ; 11,10 (1H ; NH ; s)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

25,3 (CH₃) ; 110,6 (C) ; 122,2 (CH) ; 128,4 (2CH) ; 128,7 (2CH) ; 131,3 (CH) ; 134,5 (CH) ; 137,1 (C) ; 157,8 (CH) ; 158,9 (C) ; 159,5 (C) ; 161,9 (C) ; 171,0 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3114 (NH) ; 2906 (CH_{Ar}) ; 1724 (C=O) ; 1586 (C=N) ; 1556 (C=C)

4-Acétamido-2-(4-méthoxyphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**52**)



M = 294,32 **C₁₆H₁₄N₄O₂**

Mode opératoire :

10 ml d'anhydride acétique sont versés sur 100 mg (0,40 mmol) de 4-amino-2-(4-méthoxyphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **49** puis le mélange est agité à 100°C pendant 4h. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dépos solide, éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / 96 / 4) puis lavé par de l'éther.

Produit **52 obtenu :** 79 mg (0,27 mmol)

Rendement : 68%

Aspect : solide jaune

F = 229°C

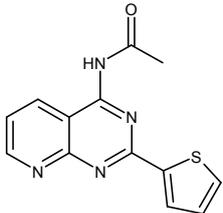
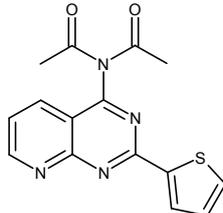
RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

2,50 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,87 (3H ; OMe ; s) ; 7,13 (2H ; H_{Ph} ; d ; J = 8,9) ; 7,61 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,3 ; J₆₋₇ = 4,3) ; 8,49 (2H ; H_{Ph} ; d ; J = 8,9) ; 8,74 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₇ = 1,5 ; J₅₋₆ = 8,3) ; 9,15 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₆ = 4,3 ; J₇₋₅ = 1,5) ; 11,04 (1H ; NH ; s)

RMN ¹³C, 100 MHz (DMSO) δ_{ppm}

25,2 (CH₃) ; 55,4 (OMe) ; 110,3 (C) ; 114,1 (2CH) ; 121,7 (CH) ; 129,6 (C) ; 130,2 (2CH) ; 134,5 (CH) ; 157,7 (CH) ; 158,8 (C) ; 159,6 (C) ; 161,9 (C) ; 162,0 (C) ; 171,0 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3262 (NH) ; 2938 (CH_{Ar}) ; 1708 (C=O) ; 1589 (C=N) ; 1548 (C=C) ; 1256 (C-O)

2-(Thiophen-2-yl)-4-acétamido-pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidine (53)  M = 270,31 C₁₃H₁₀N₄O₂S	<i>N,N</i>-Diacétyl-2-(Thiophen-2-yl)-4-amino-pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidine (54)  M = 312,35 C₁₅H₁₂N₄O₂S
---	--

Mode opératoire :

20 ml d'anhydride acétique sont versés sur 300 mg (1,31 mmol) de 4-amino-2-(thiophen-2-yl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **50** puis le mélange est agité à 110°C pendant 3h. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dépos solide, éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / 98 / 2). Deux produits sont isolés, en premier le produit **54** issu de la double acétylation de l'amine et ensuite le produit **53** attendu.

Produit obtenu	53 , 220 mg (0,81 mmol)	54 , 35 mg (0,11 mmol)
Rendement	62%	9%

Aspect : Produit 53 solide jaune F = 237°C

Produit 54 solide jaune F = 169°C

RMN ¹H, 400 MHz δ_{ppm}

Produit 53 (DMSO) : 2,50 (3H ; COCH₃ ; s) ; 7,24 (1H ; H_{Ar} ; dd ; J = 4,8 ; J = 3,6) ; 7,59 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,4 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 7,83 (1H ; H_{Ar} ; dd ; J = 4,8 ; J = 1,2) ; 8,05 (1H ; H_{Ar} ; dd ; J = 3,6 ; J = 1,2) ; 8,72 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₇ = 2,0 ; J₅₋₆ = 8,4) ; 9,11 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₆ = 4,4 ; J₇₋₅ = 2,0) ; 11,07 (1H ; NH ; s)

Produit 54 (CDCl₃) : 2,38 (6H ; COCH₃ ; s) ; 7,20 (1H ; H_{Ar} ; dd ; J = 4,8 ; J = 4,0) ; 7,53 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,2) ; 7,60 (1H ; H_{Ar} ; dd ; J = 4,8 ; J = 1,0) ; 8,08 (1H ; H₅ ; dd ; J₅₋₇ = 1,8 ; J₅₋₆ = 8,2) ; 8,25 (1H ; H_{Ar} ; dd ; J = 4,0 ; J = 1,0) ; 9,24 (1H ; H₇ ; dd ; J₇₋₆ = 4,2 ; J₇₋₅ = 1,8)

RMN ¹³C, 100 MHz δ_{ppm}

Produit 53 (DMSO) : 25,4 (CH₃) ; 110,4 (C) ; 121,8 (CH) ; 128,7 (CH_{Ar}) ; 130,0 (CH_{Ar}) ; 131,8 (CH_{Ar}) ; 134,6 (CH) ; 143,0 (C) ; 157,8 (CH) ; 158,8 (C) ; 158,9 (C) ; 159,3 (C) ; 171,4 (C)

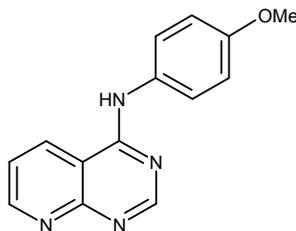
Produit 54 (CDCl₃) : 26,7 (2CH₃) ; 115,9 (C) ; 123,4 (CH) ; 128,8 (CH_{Ar}) ; 131,8 (CH_{Ar}) ; 132,5 (CH_{Ar}) ; 133,3 (CH) ; 141,4 (C) ; 159,1 (CH) ; 160,8 (C) ; 161,1 (C) ; 162,1 (C) ; 171,9 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ :

Produit 53 : 3110 (NH) ; 2995 (CH_{Ar}) ; 3915 (CH₃) ; 1715 (C=O) ; 1613 (C=N) ; 1500 (C=C)

Produit 53 : 3080 (CH_{Ar}) ; 3930 (CH₃) ; 1720 (C=O) ; 1586 (C=N) ; 1540 (C=C)

N-(4-Méthoxyphényl)-4-amino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (55)



M = 252,28 C₁₄H₁₂N₄O

Mode opératoire :

Le produit **55** est obtenu selon le protocole B à partir de 200 mg (1,21 mmol) de 4-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **46** en présence de 179 mg (1,45 mmol ; 1,2 eq) d'anisidine et de 192 µl (1,45 mmol ; 1,2 eq) d'Et₃N. Après une nuit à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 94 / 6 / 1), puis lavé par du CH₂Cl₂.

Produit 55 obtenu : 250 mg (0,99 mmol)

Rendement : 82%

Aspect : solide jaune-orangée

F = 245°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

3,78 (3H ; **OMe** ; s) ; 6,99 (2H ; **H_{Ph}** ; d ; J = 9,1) ; 7,64 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 7,68 (2H ; **H_{Ph}** ; d ; J = 9,1) ; 8,66 (1H ; **H₂** ; s) ; 8,95 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₇ = 1,6 ; J₅₋₆ = 8,2) ; 9,05 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₆ = 4,4 ; J₇₋₅ = 1,6) ; 9,98 (1H ; **NH** ; s)

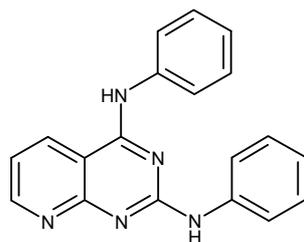
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

55,3 (**OMe**) ; 110,0 (**C**) ; 113,7 (**2CH**) ; 121,7 (**CH**) ; 124,5 (**2CH**) ; 131,5 (**C**) ; 132,8 (**CH**) ; 155,9 (**CH**) ; 156,2 (**C**) ; 157,9 (**CH**) ; 158,4 (**C**) ; 159,2 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3252 (NH) ; 3010 (CH) ; 1608 (C=N) ; 1536 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 253,5 (M+1)

2,4-Diphénylamino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**56**)



M = 313,36 **C₁₉H₁₅N₅**
N° CAS : 100210-30-8

Mode opératoire :

300 mg (1,48 mmol) de 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** sont dissous dans 30 ml de THF distillés puis placés sous argon dans un bain de glace. 674 μ l (7,34 mmol ; 5 eq) d'aniline puis 589 μ l (4,43 mmol ; 2 eq) d'Et₃N sont ajoutés goutte à goutte. Le bain est alors retiré et la solution est agitée 30 minutes à température ambiante puis 3h à reflux. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 96 / 4 / 1).

Produit **56 obtenu :** 397 mg (1,27 mmol)

Rendement : 86 %

Aspect : solide jaune-orangée

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

6,95 (1H ; **H_{Ar}** ; t : J = 7,2) ; 7,17 (1H ; **H_{Ar}** ; t : J = 7,4) ; 7,23-7,31 (3H ; **H_{Ar}** ; m) ; 7,42 (2H ; **H_{Ar}** ; t : J = 7,9) ; 7,90-7,92 (4H ; **H_{Ar}** ; m) ; 8,78-8,82 (2H ; **H_{Ar}** ; m) ; 9,44 (1H ; **NH** ; sl) ; 9,79 (1H ; **NH** ; sl)

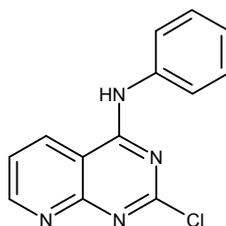
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

106,4 (C) ; 117,6 (CH) ; 119,5 (2CH) ; 121,5 (CH) ; 122,5 (2CH) ; 123,9 (CH) ; 128,3 (2CH) ; 128,6 (2CH) ; 132,5 (CH) ; 139,1 (C) ; 140,6 (C) ; 155,6 (CH) ; 158,8 (C) ; 159,2 (C) ; 160,4 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3310 (NH) ; 2990 (CH) ; 1640 (C=N) ; 1532 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 314 (M+1)

2-chloro-4-phénylamino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**57**)



M = 256,70 **C₁₃H₉ClN₄**

Mode opératoire :

Le produit **57** est obtenu selon le protocole A à partir 300 mg (1,48 mmol) de 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** en présence de 175 μ l (1,92 mmol ; 1,3 eq) d'aniline et de 255 μ l (1,92 mmol ; 1,3 eq) d'Et₃N. Après une nuit à température ambiante, le solvant est évaporé et le produit purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 96 / 4).

Produit **57 obtenu :** 280 mg (1,09 mmol)

Rendement : 74%

Aspect : solide jaune-orangée

F = 180°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

7,22 (1H ; **H_{Ar}** ; m) ; 7,45 (2H ; **H_{Ar}** ; m) ; 7,67 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 7,77 (2H ; **H_{Ar}** ; m) ; 9,00 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₆ = 8,2 ; J₅₋₇ = 1,9) ; 9,05 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₅ = 1,9 ; J₇₋₆ = 4,4) ; 10,44 (1H ; **NH** ; s)

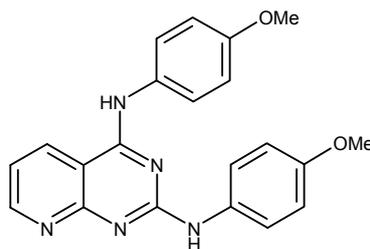
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

109,0 (C) ; 122,1 (2CH) ; 122,9 (CH) ; 125,1 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 133,4 (CH) ; 137,9 (C) ; 156,7 (CH) ; 159,1 (C) ; 159,5 (C) ; 160,3 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3244 (NH) ; 3084 (CH) ; 2942 (CH) ; 1612 (C=N) ; 1570 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 257 ; 259 (M+1, isotopes du chlore)

2,4-Bis-(4-méthoxyphénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**58**)



M = 373,42 **C₂₁H₁₉N₅O₂**

Mode opératoire :

300 mg (1,48 mmol) de 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** sont dissous dans 30 ml de THF distillés puis placés sous argon dans un bain de glace. 546 mg (4,43 mmol ; 3 eq) d'anisidine sont ajoutés par portions puis 589 μ l (4,43 mmol ; 3 eq) d'Et₃N sont versés goutte à goutte. Après 3h, le solvant est évaporé sous pression réduite, le produit est lavé par du dichlorométhane puis recristallisé dans le méthanol.

Produit **58 obtenu :** 340 mg (0,91 mmol)

Rendement : 62%

Aspect : solide jaune

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

3,73 (3H ; **OMe** ; s) ; 3,79 (3H ; **OMe** ; s) ; 6,84 (2H ; **H_{Ar}** ; d : J = 8,8) ; 6,97 (2H ; **H_{Ar}** ; d : J = 8,8) ; 7,22 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 7,74 (4H ; **H_{Ar}** ; m) ; 8,69-8,76 (2H ; **H₅** ; **H₇** ; m) ; 9,20 (1H ; **NH** ; sl) ; 9,68 (1H ; **NH** ; sl)

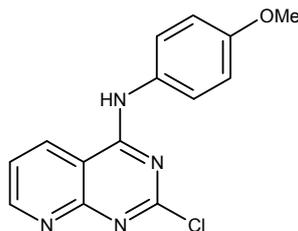
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

55,2 (**OMe**) ; 55,3 (**OMe**) ; 113,5 (2**CH**) ; 113,7 (2**CH**) ; 117,1 (**CH**) ; 121,3 (2**CH**) ; 124,4 (2**CH**) ; 131,9 (**C**) ; 132,4 (**CH**) ; 133,7 (**C**) ; 154,3 (**C**) ; 155,2 (**CH**) ; 155,9 (**C**) ; 158,9 (**C**) ; 159,2 (**C**) ; 160,3 (**C**) ;

IR (KBr) cm⁻¹ : 3446 (NH) ; 3290 (NH) ; 2934 (CH_{Ar}) ; 1599 (C=N) ; 1580 (C=C) ; 1108 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 374,5 (M+1)

2-Chloro-4-(4-méthoxyphénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**59**)



M = 286,72 **C₁₄H₁₁ClN₄O**

Mode opératoire :

1,50 g (7,50 mmol) de 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** sont dissous dans 150 ml de THF distillés puis placés sous argon dans un bain à -10°C . Une solution de 877 mg (7,42 mmol ; 0,95 eq) d'anisidine dans 20 ml de THF puis 1,2 ml (8,99 mmol ; 1,2 eq) d' Et_3N sont versés goutte à goutte. Après 2h à 0°C , le solvant est évaporé sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 / MeOH 98 / 2) et recristallisé dans le dichlorométhane.

Produit **59 obtenu : 1,48 g (5,18 mmol)**

Rendement : 69%

Aspect : solide jaune

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

3,79 (3H ; **OMe** ; s) ; 7,03 (2H ; **H_{Ar}** ; d : J = 9,1) ; 7,63 (2H ; **H_{Ar}** ; d : J = 9,1) ; 7,65 (1H ; **H₆** ; dd ; J_{6,5} = 8,2 ; J_{6,7} = 4,4) ; 8,96 (1H ; **H₅** ; dd ; J_{5,6} = 8,2 ; J_{5,7} = 1,6) ; 9,04 (1H ; **H₇** ; dd ; J_{7,5} = 1,6 ; J_{7,6} = 4,4) ; 10,39 (1H ; **NH** ; s)

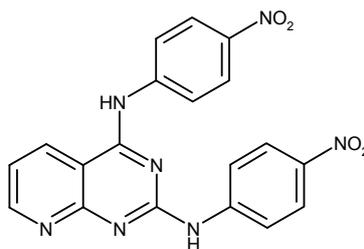
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

55,3 (**OMe**) ; 108,9 (**C**) ; 113,9 (**2CH**) ; 121,9 (**CH**) ; 124,8 (**2CH**) ; 130,6 (**C**) ; 133,3 (**CH**) ; 156,5 (**CH**) ; 156,8 (**C**) ; 159,1 (**C**) ; 159,7 (**C**) ; 160,3 (**C**) ;

IR (KBr) cm^{-1} : 3446 (NH) ; 3072 (CH) ; 2954 (CH) ; 1606 (C=N) ; 1566 (C=C) ; 1288 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 287 ; 289 (M+1 isotopes du chlore)

2,4-Bis-(4-nitrophénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**60**)



M = 403,36 **C₁₉H₁₃N₇O₄**

Mode opératoire :

200 mg (1 mmol) de 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** sont dissous dans 10 ml de dioxane puis placés sous argon. 414 mg (3 mmol ; 3 eq) de 4-nitroaniline, 1,303 g (4 mmol ; 4 eq) de carbonate de césium, 93 mg (0,16 mmol ; 0,16 eq) de xantphos et 18 mg (0,08 mmol ; 0,08 eq) de Pd(OAc)₂ sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 30 minutes à 110°C sous irradiation micro-ondes puis évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 96 / 4 / 1), lavé par du CH₂Cl₂ puis recristallisé dans le méthanol.

Produit **60 obtenu :** 130 mg (0,32 mmol)

Rendement : 33%

Aspect : solide ocre

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

7,48 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,0 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 8,25-8,31 (8H ; **H_{Ar}** ; m) ; 8,90-8,99 (2H ; **H₅** ; **H₇** ; m) ; 10,34 (2H ; **NH** ; sl)

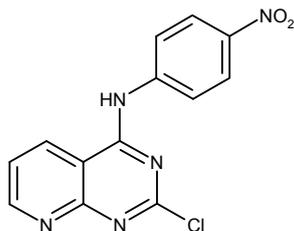
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

107,2 (C) ; 118,2 (2CH) ; 119,1 (CH) ; 121,2 (2CH) ; 124,4 (2CH) ; 124,8 (2CH) ; 132,8 (CH) ; 140,5 (C) ; 142,1 (C) ; 145,5 (C) ; 147,0 (C) ; 157,4 (CH) ; 156,3 (C) ; 158,8 (C) ; 159,6 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3328 (NH) ; 3084 (CH_{Ar}) ; 1620 (C=N) ; 1580 (C=C) ; 1342 (NO₂)

SM (spray ionique) : m/z = 404 (M+1)

2-Chloro-4-(4-nitrophénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**61**)



M = 301.69 **C₁₃H₈ClN₅O₂**

Mode opératoire :

2,76 g (20 mmol ; 2 eq) de paranitroaniline sont dissous dans 30 ml de THF puis 480 mg (12 mmol ; 1,2 eq) de NaH (60%) sont ajoutés. Après 10 min, la suspension obtenue est lentement versée sur une solution de 2 g (10 mmol) de 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** dans 200 ml de THF placée à 0°C. Le mélange est agité pendant 1h puis neutralisée par de l'eau. Après évaporation le résidu est repris par du MeOH et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 96 / 4). Le produit obtenu est lavé par du CH₂Cl₂ puis recristallisé dans le MeOH.

Produit **61 obtenu : 1,10 g (3,65 mmol)**

Rendement : 36%

Aspect : solide jaune-orangé

F = 230°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

7,76 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,5 ; J₆₋₇ = 4,5) ; 8,15 (2H ; **H_{Phe}** ; d : J = 9,3) ; 8,36 (2H ; **H_{Phe}** ; d : J = 9,3) ; 9,08 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₆ = 8,5 ; J₅₋₇ = 2,0) ; 9,13 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₆ = 4,5 ; J₇₋₅ = 2,0) ; 10,80 (1H ; **NH** ; s)

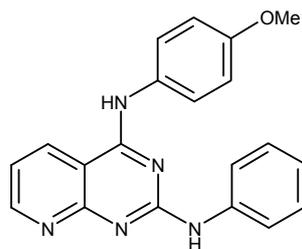
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

109,4 (C) ; 121,8 (2CH) ; 122,5 (CH) ; 124,6 (2CH) ; 133,6 (CH) ; 142,9 (C) ; 144,4 (C) ; 157,3 (CH) ; 158,7 (C) ; 159,1 (C) ; 160,0 (C) ;

IR (KBr) cm⁻¹ : 3220 (NH) ; 2950 (CH) ; 1624 (NO)

SM (spray ionique) : m/z = 302 ; 303 (M+1, isotope du chlore)

4-(4-Méthoxyphénylamino)-2-phénylamino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**62**)



M = 343,39 **C₂₀H₁₇N₅O**

Mode opératoire :

32 μ l (0,349 mmol ; 2 eq) d'aniline et 46 μ l (0,349 mmol ; 2 eq) de triéthylamine sont versés dans une suspension de 50 mg (0,174 mmol) de 2-chloro-4-(4-méthoxyphénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **59** dans 10 ml de THF. Le mélange est porté à reflux pendant une nuit puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est lavé par du dichlorométhane puis par du méthanol.

Produit **62 obtenu :** 43 mg (0,125 mmol)

Rendement : 72%

Aspect : solide jaune

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

3,80 (3H ; **OMe** ; s) ; 6,97-7,07 (3H ; **H_{Ar}** ; m) ; 7,27 (2H ; **H_{Ar}** ; t ; $J_{6-5} = 7,9$) ; 7,43 (1H ; **H₆** ; dd ; $J_{6-5} = 8,1$; $J_{6-7} = 4,7$) ; 7,65-7,72 (4H ; **H_{Ar}** ; m) ; 8,81 (1H ; **H₅** ; m) ; 9,03 (1H ; **H₇** ; m) ; 10,100 (1H ; **NH** ; sl) ; 10,57 (1H ; **NH** ; sl)

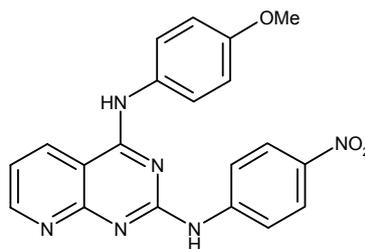
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO ; T=323K) δ_{ppm}

55,4 (**OMe**) ; 107,1 (C) ; 113,9 (2CH) ; 118,5 (CH) ; 120,8 (2CH) ; 123,1 (CH) ; 125,2 (2CH) ; 128,4 (2CH) ; 134,6 (CH) ; 130,9 (C) ; 138,8 (C) ; 154,1 (CH) ; 155,5 (C) ; 156,9 (C) ; 159,3 (C)

IR (KBr) cm^{-1} : 3614 (NH) ; 3072 (CH) ; 1656 (C=N) ; 1608 (C=C) ; 1230 (C-O)

SM (spray ionique) : $m/z = 344$ (M+1)

4-(4-Méthoxyphénylamino)-2-(4-nitrophénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**63**)



M = 388,39 **C₂₀H₁₆N₆O₃**

Mode opératoire :

100 mg (0,348 mmol) de 2-chloro-4-(4-méthoxyphénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **59** sont mis en suspension dans 20 ml de dioxane puis placés sous argon. 96 mg (0,698 mmol ; 2 eq) de 4-nitroaniline, 450 mg (1,395 mmol ; 4 eq) de carbonate de césium, 32 mg (0,056 mmol ; 0,16 eq) de xantphos et 6 mg (0,028 mmol ; 0,08 eq) de Pd(OAc)₂ sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 1h à 110°C sous irradiation micro-ondes, puis évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 96 / 4 / 1) puis lavé par du CH₂Cl₂.

Produit **63 obtenu :** 100 mg (0,26 mmol)

Rendement : 74%

Aspect : solide jaune-orangé

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

3,82 (3H ; **OMe** ; s) ; 7,05 (2H ; **H_{Ar}** ; d : J = 9,0) ; 7,38 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 7,70 (2H ; **H_{Ar}** ; d : J = 9,0) ; 8,09-8,19 (4H ; **H_{pNitroPhe}** ; m) ; 8,81 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₆ = 8,2 ; J₅₋₇ = 1,3) ; 8,88 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₅ = 1,3 ; J₆₋₇ = 4,4) ; 9,97 (1H ; **NH** ; sl) ; 10,15 (1H ; **NH** ; sl)

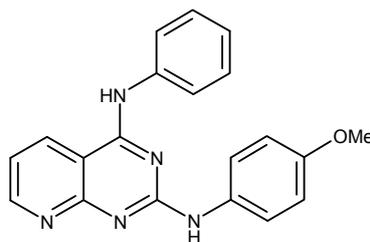
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

55,3 (**OCH₃**) ; 106,9 (**C**) ; 113,9 (**2CH**) ; 118,1 (**2CH**) ; 118,6 (**CH**) ; 124,6 (**2CH**) ; 125,2 (**2CH**) ; 131,5 (**C**) ; 132,5 (**CH**) ; 140,2 (**C**) ; 147,5 (**C**) ; 155,8 (**CH**) ; 156,5 (**C**) ; 158,3 (**C**) ; 159,8 (**C**) ; 159,9 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3437 (NH) ; 2970 (CH) ; 1602 (C=N) ; 1570 (C=C) ; 1318 (NO₂) ; 1258 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 389 (M+1)

2-(4-Méthoxyphénylamino)-4-phénylamino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (64)



M = 343,39 C₂₀H₁₇N₅O

Mode opératoire :

96 mg (0,779 mmol ; 2 eq) d'anisidine puis 103 μ l (0,779 mmol ; 2 eq) d'Et₃N sont déposés dans une suspension de 100 mg (0,389 mmol) de 2-chloro-4-phénylamino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **57** dans 30 ml de THF. Le mélange est agité une nuit à température ambiante puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est lavé par du CH₂Cl₂, puis par du MeOH.

Produit **64 obtenu :** 110 mg (0,32 mmol)

Rendement : 82%

Aspect : solide jaune

F > 250°C

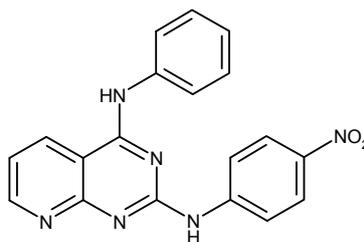
RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

3,75 (3H ; OMe ; s) ; 6,89 (2H ; H_{Ar} ; d ; J = 9,1) ; 7,21 (1H ; H_{Ar} ; m) ; 7,36-7,45 (3H ; H₆ ; H_{Ar} ; m) ; 7,62 (2H ; H_{Ar} ; m) ; 7,83 (2H ; H_{Ar} ; m) ; 8,80 (1H ; H₅ ; d ; J₅₋₆ = 3,4) ; 8,98 (1H ; H₇ ; d ; J₆₋₇ = 7,9) ; 9,78 (1H ; NH ; sl) ; 10,32 (1H ; NH ; sl)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3262 (NH) ; 3064 (CH_{Ar}) ; 1654 (C=N) ; 1578 (C=C) ; 1247 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 344 (M+1)

2-(4-Nitrophénylamino)-4-phénylamino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (65)



M = 358,36 **C₁₉H₁₄N₆O₂**

Mode opératoire :

200 mg (0,779 mmol) de 2-chloro-4-phénylamino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine 57 sont mis en suspension dans 20 ml de dioxane puis placés sous argon. 215 mg (1,55 mmol ; 2 eq) de 4-nitroaniline 1,02 g (3,12 ; 4 eq) de carbonate de césium, 72 mg (0,124 mmol ; 0,16 eq) de xantphos et 14 mg (0,06 mmol ; 0,08 eq) de Pd(OAc)₂ sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 1h à 110°C sous irradiation micro-ondes, puis évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 96 / 4 / 1) puis lavé par du CH₂Cl₂ et recristallisé dans le MeOH.

Produit 65 obtenu : 220 mg (0,61 mmol)

Rendement : 79%

Aspect : solide jaune-orangé

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

7,23 (1H ; **H_{Phe}** ; t : J = 7,4) ; 7,39 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,2 ; J₆₋₇ = 4,5) ; 7,47 (2H ; **H_{Phe}** ; t : J = 7,7) ; 7,86 (2H ; **H_{Phe}** ; d : J = 7,8) ; 8,09-8,19 (4H ; **H_{pNitroPhe}** ; m) ; 8,84-8,90 (2H ; **H₅** ; **H₇** ; m) ; ; 10,01 (1H ; **NH** ; sl) ; 10,20 (1H ; **NH** ; sl)

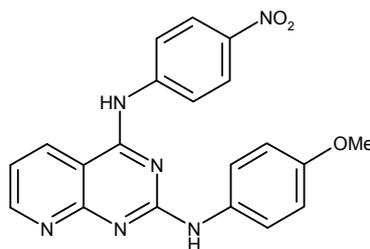
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

106,9 (C) ; 118,1 (2CH) ; 118,7 (CH) ; 123,1 (2CH) ; 124,4 (CH) ; 124,6 (2CH) ; 128,7 (2CH) ; 132,7 (CH) ; 138,8 (C) ; 140,2 (C) ; 147,4 (C) ; 155,9 (CH) ; 158,1 (C) ; 159,7 (C) ; 159,8 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3626 (NH) ; 3404 (NH) ; 3286 (CH) ; 1576 (C=C) ; 1330 (NO₂)

SM (spray ionique) : m/z = 359 (M+1)

2-(4-Méthoxyphénylamino)-4-(4-nitrophénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**66**)



M = 388.39 **C₂₀H₁₆N₆O₃**

Mode opératoire :

300 mg (0,99 mmol) de 2-chloro-4-(4-nitrophénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **61** sont mis en suspension dans 20 mL de dioxane puis placés sous argon. 245 mg (1,98 mmol, 2 eq) d'anisidine, 1,30 g (3,98 mmol, 4 eq) de Cs₂CO₃, 60 mg (0,16 mmol, 0,16 eq) de xantphos sont additionnés et 18 mg (80 µmol, 0,08 eq) de Pd(Oac)₂ sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 1h à 110°C sous irradiation micro-ondes puis évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 94 / 6 / 1) puis lavé au CH₂Cl₂.

Produit **66 obtenu :** 250 mg (0,65 mmol)

Rendement : 65%

Aspect : solide jaune

F > 250°C

RMN ¹H, 400 MHz (DMSO) δ_{ppm}

3,74 (3H ; **OMe** ; s) ; 6,90 (2H ; **H_{Phe}** ; d : J = 8,8) ; 7,30 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,0 ; J₆₋₇ = 4,8) ; 7,78 (2H ; **H_{Phe}** ; sl) ; 8,19 (2H ; **H_{Phe}** ; d : J = 8,4) ; 8,27 (2H ; **H_{Phe}** ; sl) ; 8,80 (2H ; **H₅, H₇** ; m) ; 9,51 (1H ; **NH** ; sl) ; 10,21 (1H ; **NH** ; sl)

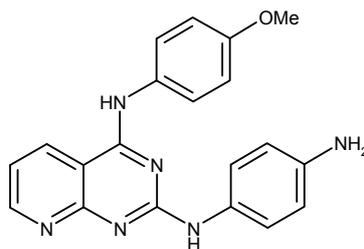
RMN ¹³C, 100 MHz (DMSO) δ_{ppm}

55,2 (**OCH₃**) ; 106,6 (**C**) ; 113,7 (**CH**) ; 117,6 (**CH**) ; 120,9 (**CH**) ; 124,4 (**CH**) ; 132,9 (**CH**) ; 133,2 (**C**) ; 141,9 (**C**) ; 145,8 (**C**) ; 154,8 (**C**) ; 154,9 (**C**) ; 155,6 (**CH**) ; 158,4 (**C**) ; 160,1 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3430 (NH) ; 2930 (CH) ; 1644 (C=N) ; 1510 (C=C) ; 1333 (NO₂) ; 1246 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 389 (M+1)

2-(4-Aminophénylamino)-4-(4-méthoxyphénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (67)



M = 358,41 **C₂₀H₁₈N₆O**

Mode opératoire :

100 ml de MeOH sont versés sur 130 mg (0,33 mmol) de 4-(4-méthoxyphénylamino)-2-(4-nitrophénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **63**. La suspension est dégazée puis 15 mg de Pd sur charbon (10%) sont ajoutés. Le mélange est placé sous hydrogène pendant 5h puis filtré sur célite et évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 96 / 4 / 1) puis lavé par du CH₂Cl₂.

Produit 67 obtenu : 100 mg (0,28 mmol)

Rendement : 83%

Aspect : solide ocre

F = 237°C

RMN ¹H, 400 MHz (DMSO) δ_{ppm}

3,78 (3H ; **OMe** ; s) ; 6,52 (2H ; **H_{Ar}** ; d : J = 8,0) ; 6,94 (2H ; **H_{pMéthoxyPhe}** ; d : J = 9,2) ; 7,16 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 7,6 ; J₆₋₇ = 4,8) ; 7,43 (2H ; **H_{Ar}** ; m) ; 7,76 (2H ; **H_{pMéthoxyPhe}** ; m) ; 8,71 (2H ; **H₅** ; **H₇** ; m) ; 8,98 (1H ; **NH** ; sl) ; 9,65 (1H ; **NH** ; sl)

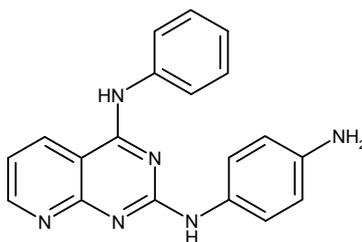
RMN ¹³C, 100 MHz (DMSO) δ_{ppm}

55,3 (**OCH₃**) ; 106,1 (**C**) ; 113,6 (**2CH**) ; 113,9 (**2CH**) ; 116,7 (**CH**) ; 121,9 (**2CH**) ; 124,9 (**2CH**) ; 129,7 (**C**) ; 132,1 (**C**) ; 132,3 (**CH**) ; 143,8 (**C**) ; 155,2 (**CH**) ; 155,8 (**C**) ; 159,1 (**C**) ; 160,4 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3377 (NH₂) ; 2922 (CH) ; 1616 (C=N) ; 1514 (C=C) ; 1234 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 359,5 (M+1)

2-(4-Aminophénylamino)-4-phénylamino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (68)



M = 328,38 **C₁₉H₁₆N₆**

Mode opératoire :

70 ml d'EtOH sont versés sur 95 mg (0,265 mmol) de 2-(4-nitrophénylamino)-4-phénylamino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine 65. La suspension est dégazée puis 10 mg de Pd sur charbon (10%) sont ajoutés. Le mélange est placé sous hydrogène pendant 5h puis filtré sur célite et évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 96 / 4 / 1) puis lavé par du CH₂Cl₂.

Produit 68 obtenu : 70 mg (0,21 mmol)

Rendement : 80%

Aspect : solide marron

F > 250°C

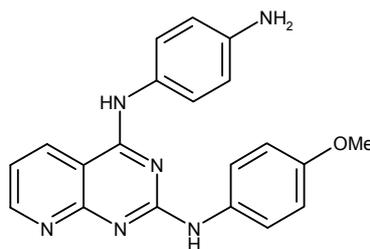
RMN ¹H, 400 MHz (DMSO) δ_{ppm}

4,77 (2H ; NH₂ ; sl) ; 6,52 (2H ; H_{Ar} ; d : J = 8,5) ; 7,11 (1H ; H_{Ar} ; m) ; 7,19 (1H ; H₆ ; dd ; J₆₋₅ = 7,9 ; J₆₋₇ = 4,7) ; 7,32-7,40 (3H ; H_{Ar} ; m) ; 7,90 (2H ; H_{Ar} ; m) ; 8,70-8,75 (2H ; H₅ ; H₇ ; m) ; 8,99 (1H ; NH ; sl) ; 9,62 (1H ; NH ; sl)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3412 (NH₂) ; 1628 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 329,5 (M+1)

2-(4-Méthoxyphénylamino)-4-(4-aminophénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**69**)



M = 358,41 **C₂₀H₁₈N₆O**

Mode opératoire :

200 ml de MeOH sont versés sur 170 mg (0,44 mmol) de 2-(4-méthoxyphénylamino)-4-(4-aminophénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **66**. La suspension est dégazée puis 20 mg de Pd⁰ sur charbon (10%) sont ajoutés. Le mélange est placé sous hydrogène pendant 4h puis filtré sur célite et évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (dépos solide, éluant : CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 96 / 4 / 1) puis lavé par du CH₂Cl₂.

Produit **69 obtenu** : 101 mg (0,28 mmol)

Rendement : 64%

Aspect : solide jaune

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

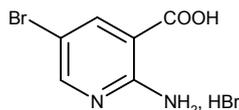
3,73 (3H ; **OMe** ; s) ; 5,02 (2H ; **NH₂** ; s) ; 6,61 (2H ; **H_{Phe}** ; d : J = 8,6) ; 6,81 (2H ; **H_{Phe}** ; d : J = 8,5) ; 7,17 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,0 ; J₆₋₇ = 4,5) ; 7,40 (2H ; **H_{Phe}** ; d : J = 8,6) ; 7,73 (2H ; **H_{Phe}** ; d : J = 8,5) ; 8,65 (1H ; **H₅** ; d ; J₅₋₆ = 8,0) ; 8,72 (1H ; **H₇** ; d ; J₇₋₆ = 4,5) ; 9,10 (1H ; **NH** ; sl) ; 9,50 (1H ; **NH** ; sl)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

IR (KBr) cm⁻¹ : 3438 (NH₂) ; 3362 (NH) ; 3072 (CH) ; 1628 (C=N) ; 1582 (C=C) ; 1234 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 359,5 (M+1)

Acide 2-amino-5-bromo-nicotinique (70)



M = 217,02 **C₆H₅BrN₂O₂**
N° CAS : 52963-33-4

Mode opératoire :

250 ml d'acide acétique puis 10 ml d'eau sont versés sur 10 g (72,4 mmol) d'acide 2-aminonicotinique. La suspension est placée à 0°C et 4 ml (79 mmol ; 1,1 eq) de Br₂ sont ajoutés goutte à goutte. Après 8h d'agitation à température ambiante, le mélange est concentré sous pression réduite puis filtré. Le sel obtenu est lavé par de l'Et₂O.

Produit 70 obtenu : 19,4 g (65,2 mmol)

Rendement : 90%

Aspect : solide blanc

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

8,21 (1H ; **H**₅ ; d ; J₅₋₇ = 2,5) ; 8,33 (1H ; **H**₇ ; d ; J₇₋₅ = 2,5)

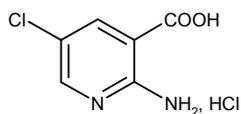
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

103,9 (C) ; 107,1 (C) ; 141,3 (**CH**) ; 153,7 (**CH**) ; 158,4 (C) ; 167,5 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3366 (NH₂) ; 2842 (OH) ; 1708 (C=O) ; 1660 (C=N) ; 1584 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 217 ; 219 (M+1 ; isotopes du brome)

Acide 2-amino-5-chloro-nicotinique (71)



M = 172,57 **C₆H₅ClN₂O₂**
N° CAS : 58483-92-4

Mode opératoire :

200 ml d'acide acétique puis 5 ml d'eau sont versés sur de 5 g (36,20 mmol) d'acide 2-aminonicotinique. Du chlore, généré par action de 24 ml d'acide chlorhydrique sur 30 g de KMnO₄, est mis à buller dans la suspension. Après 8h d'agitation à température ambiante, le mélange est concentré sous pression réduite puis filtré. Le sel obtenu est lavé par de l'Et₂O puis par du MeOH.

Produit 71 obtenu : 6,20 g (29,66 mmol)

Rendement : 82 %

Aspect : solide blanc

F = 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

8,22 (1H ; **H₅** ; d ; J₅₋₇ = 2,5) ; 8,38 (1H ; **H₇** ; d ; J₇₋₅ = 2,5)

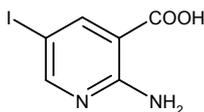
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

110,8 (C) ; 116,9 (C) ; 143,5 (CH) ; 144,5 (CH) ; 155,0 (C) ; 165,9 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3374 (NH) ; 3252 (OH) ; 3106 (CH_{Ar}) ; 1886 (C=O)

SM (spray ionique) : m/z = 173 ; 175 (M+1 ; isotopes du chlore)

Acide 2-amino-5-iodo-nicotinique (72)



M = 264,02 **C₆H₅IN₂O₂**
N° CAS : 54400-30-5

Mode opératoire :

13,4 g (59,7 mmol ; 1,5 eq) de N-iodosuccinimide sont ajoutés à une suspension de 5,5 g (39,8 mmol) d'acide 2-aminonicotinique dans 200 ml de DMF. Le mélange est agité 24h à 60°C puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est lavé par de l'eau puis par du MeOH.

Produit 72 obtenu : 9,57 g (36,3 mmol)

Rendement : 91%

Aspect : solide ocre

F = 238°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

7,31 (2H ; NH₂ ; s) ; 8,21 (1H ; H₅ ; d ; J₅₋₇ = 2,2) ; 8,32 (1H ; H₇ ; d ; J₇₋₅ = 2,2) ; 11,06 (1H ; COOH ; s)

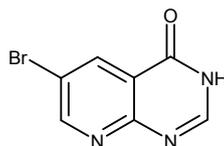
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

74,4 (C) ; 108,0 (C) ; 146,7 (CH) ; 158,4 (CH) ; 167,5 (C) ; 179,4 (C) ;

IR (KBr) cm⁻¹ : 3380 (NH) ; 3260 (OH) ; 3120 (CH_{Ar}) ; 1780 (C=O)

SM (spray ionique) : m/z = 264 (M+1)

6-Bromo-3H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4-one (73)



M = 226,03 C₇H₄BrN₃O

N° CAS : 155690-79-2

Mode opératoire :

1,2 ml de formamide sont versés sur 200 mg (0,92 mmol) acide 2-amino-5-bromo-nicotinique **70** puis la suspension est portée à 150°C pendant 2h. Après refroidissement le produit précipite, il est collecté puis lavé à l'eau à 0°C.

Produit 73 obtenu : 146 mg (0,64 mmol)

Rendement : 70%

Aspect : solide blanc

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

8,35 (1H ; **H**₂ ; s) ; 8,61 (1H ; **H**₅ ; d ; J₅₋₇ = 2,8) ; 9,04 (1H ; **H**₇ ; d ; J₇₋₅ = 2,8)

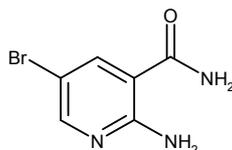
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

118,7 (C) ; 120,6 (C) ; 138,6 (CH) ; 150,6 (CH) ; 157,8 (CH) ; 159,5 (C) ; 164,6 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3442 (NH) ; 3174 (CH_{Ar}) ; 3034 (CH_{Ar}) ; 1704 (C=O) ; 1594 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 226 ; 228 (M+1 ; isotopes du brome)

2-Amino-5-bromo-nicotinamide (74)



M = 216,04 C₆H₆BrN₃O

N° CAS : 58483-98-0

Mode opératoire :

A une suspension de 1 g (3,36 mmol) d'acide 2-amino-5-bromo-nicotinique **70** dans 35 ml de DME distillés sont ajoutés 1,79 g (33,6 mmol ; 10 eq) de NH₄Cl et 935 µl (6,71 mmol ; 2eq) d'Et₃N puis le mélange est placé dans un bain de glace. Au bout de 10 min, 560 µl (3,69 mmol ; 1,1 eq) de diéthylcyanophosphate sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité 4h puis filtré. Le filtra est évaporé et repris par un mélange AcOEt / eau. La phase organique est lavée deux fois par une solution saturée de NaHCO₃, séchée sur MgSO₄ puis évaporé.

Produit 74 obtenu : 606 mg (2,81 mmol)

Rendement : 60%

Aspect : solide jaune vif

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

7,36 (2H ; NH₂ ; s) ; 7,44 (1H ; H₅ ; s) ; 8,02 (1H ; H₇ ; s) ; 8,14 (2H ; NH₂ ; s)

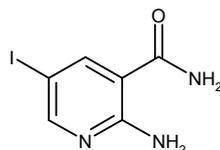
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

103,8 (C) ; 110,2 (C) ; 138,8 (CH) ; 151,6 (CH) ; 157,9 (C) ; 168,6 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3300 (NH₂ ; CONH₂) ; 1650 (C=O)

SM (spray ionique) : m/z = 216 ; 218 (M+1 ; isotopes du brome)

2-Amino-5-iodo-nicotinamide (**75**)



M = 263,04 **C₆H₆IN₃O**

Mode opératoire :

A une suspension de 2 g (7,57 mmol) d'acide 2-amino-5-iodo-nicotinique **72** dans 80 ml de DME distillés sont ajoutés 4,05 g (75,7 mmol ; 10 eq) de NH₄Cl et 2,01 ml (15,1 mmol ; 2eq) d'Et₃N puis le mélange est placé dans un bain de glace. Au bout de 10 min, 1,21 ml (7,95 mmol ; 1,1 eq) de diéthylcyanophosphate sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité 4h puis filtré. Le filtra est évaporé et repris par un mélange AcOEt / eau. La phase organique est lavée deux fois par une solution saturée de NaHCO₃, séchée sur MgSO₄ puis évaporée.

Produit **75 obtenu** : 1,49 g (5,68 mmol)

Rendement : 75%

Aspect : solide jaune vif

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

7,33 (2H ; NH₂ ; s) ; 7,39 (1H ; H₅ ; s) ; 8,01 (1H ; H₇ ; s) ; 8,20 (2H ; NH₂ ; s)

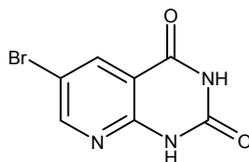
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

74,3 (C) ; 111,2 (C) ; 143,9 (CH) ; 156,4 (CH) ; 157,9 (C) ; 168,7 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3330 (NH₂ ; CONH₂) ; 1670 (C=O)

SM (spray ionique) : m/z = 264 (M+1 ; isotopes du brome)

6-Bromo-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (**76**)



M = 242,03 **C₇H₄BrN₃O₂**
N° CAS : 142168-97-6

Mode opératoire :

Première méthode : A une suspension de 500 mg (2,31 mmol) de 2-amino-5-bromo-nicotinamide **74** dans 5 ml de toluène distillé sont ajoutés goutte à goutte 100 µl (1,16 mmol ; 0,5 eq) de chlorure d'oxalyle. Le mélange est porté à reflux pendant 4h, le solide est filtré et lavé à l'eau et au MeOH.

Produit 76 obtenu : 396 mg (1,63 mmol)

Rendement : 30%

Deuxième méthode : 3 g (10,07 mmol) d'acide 2-amino-5-bromo-nicotinique **70** sont finement broyé avec 4,84 g (80,56 mmol ; 8 eq) d'urée. Le mélange est chauffé au point d'évaporation de l'urée (280°C) au moyen d'un bain de sable jusqu'à sa prise en masse. Après refroidissement, le solide obtenu est dissous dans 80 mL de soude 2N à chaud puis filtrée. Une solution d'HCl 6N est ajoutée goutte à goutte dans le milieu jusqu'à atteindre un pH de 8. Le précipité obtenu est filtré et lavé avec de l'eau froide. Aucune autre purification n'est nécessaire.

Produit 76 obtenu : 2,19 g (9,06 mmol)

Rendement : 90%

Aspect : solide jaune clair

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

8,34 (1H ; **H₅** ; d ; J₅₋₇ = 2,2) ; 8,71 (1H ; **H₇** ; d ; J₇₋₅ = 2,2) ; 11,61 (1H ; **NH** ; s) ; 11,87 (1H ; **NH** ; s)

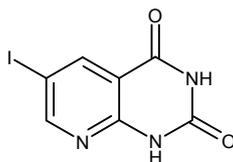
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

111,7 (C) ; 112,7 (C) ; 137,9 (**CH**) ; 154,9 (**CH**) ; 150,3 (C) ; 151,3 (C) ; 161,4 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3456 (NH) ; 3060 (CH_{Ar}) ; 1756 (C=O) ; 1610 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 242 ; 244 (M+1 ; isotopes du brome)

6-Iodo-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (77)



M = 289,03 **C₇H₄IN₃O₂**

Mode opératoire :

Première méthode : A une suspension de 1,24 g (4,71 mmol) de 2-amino-5-iodo-nicotinamide 75 dans 10 ml de toluène distillé sont ajoutés goutte à goutte 205 μ l (2,35 mmol ; 0,5 eq) de chlorure d'oxalyle. Le mélange est porté à reflux pendant 4h, le solide est filtré puis lavé à l'eau et au MeOH.

Produit 77 obtenu : 300 mg (1,06 mmol)

Rendement : 22%

Deuxième méthode : 2 g (7,58mmol) d'acide 2-amino-5-iodo-nicotinique 72 sont finement broyés avec 2,28 g (37,9 mmol ; 5 eq) d'urée. Le mélange est chauffé au point d'évaporation de l'urée (280°C) au moyen d'un bain de sable jusqu'à sa prise en masse. Après refroidissement, le résidu noirâtre est dissous à chaud dans de la soude 2N et filtré à chaud. Après refroidissement, le filtrat est neutralisé par une solution d'acide chlorhydrique 6N jusqu'à atteindre d'un pH de 7-8. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis séché.

Produit 77 obtenu : 1,39 g (4,81 mmol)

Rendement : 63 %

Aspect : solide blanc

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

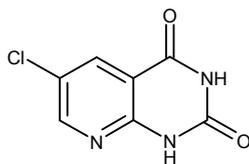
8,44 (1H ; **H₅** ; d ; $J_{5-7} = 2,2$) ; 8,79 (1H ; **H₇** ; d ; $J_{7-5} = 2,2$) ; 11,55 (1H ; **NH** ; s) ; 11,78 (1H ; **NH** ; s)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

111,7 (C) ; 112,7 (C) ; 137,9 (**CH**) ; 154,9 (**CH**) ; 150,3 (C) ; 151,3 (C) ; 161,4 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3448 (NH) ; 3040 (CH_{Ar}) ; 1738 (C=O) ; 1686 (C=O) ; 1594 (C=C)

6-Chloro-1H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione (**78**)



M = 197,58 **C₇H₄ClN₃O₂**

Mode opératoire :

5,96 g (28,51 mmol) d'acide 2-amino-5-chloro-nicotinique **71** sont finement broyés avec 13,7 g (228,1 mmol ; 8 eq) d'urée. Le mélange est chauffé au point d'évaporation de l'urée (280°C) au moyen d'un bain de sable jusqu'à sa prise en masse. Après refroidissement, le solide obtenu est dissous dans 500 mL de soude 2N à chaud puis filtré. Le filtrat est neutralisé par une solution d'HCl 6N jusqu'à un pH de 8. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'eau froide.

Produit **78 obtenu :** 3,38 g (17,11 mmol)

Rendement : 60%

Aspect : solide jaune claire

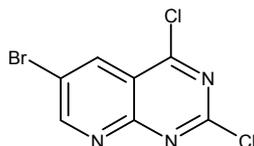
F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO) δ_{ppm}

8,13 (1H ; **H₅** ; d ; J₅₋₇ = 2,5) ; 8,54 (1H ; **H₇** ; d ; J₇₋₅ = 2,5)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3451 (NH) ; 3194 (CH) ; 1754 (C=O) ; 1610 (C=N)

6-Bromo-2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (79)



M = 278,92 **C₇H₂BrCl₂N₃**

Mode opératoire :

150 ml de POCl₃ sont versés sur 2 g (8,26 mmol) de 6-bromo-1H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione **76** puis portés à reflux. Au bout de 20h, le mélange est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par 400 ml de CH₂Cl₂ auxquels sont ajoutés 20 ml d'eau à 0°C. La phase aqueuse est extraite, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, concentrées sous pression réduite puis filtrées sur silice. Ce produit est peu stable en solution mais il peut être conservé plusieurs semaines au congélateur.

Produit 79 obtenu : 1,82 g (6,53 mmol)

Rendement : 79%

Aspect : solide jaune foncé

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

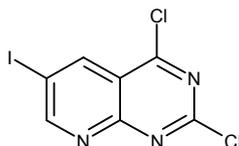
8,74 (1H ; **H₅** ; d ; J₅₋₇ = 2,5) ; 9,29 (1H ; **H₇** ; d ; J₇₋₅ = 2,5)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

118,7 (C) ; 120,8 (C) ; 136,8 (**CH**) ; 157,9 (C) ; 159,2 (C) ; 161,3 (**CH**) ; 163,7 (C) ;

IR (KBr) cm⁻¹ : 1546 (C=N) ; 1454 (C=C)

2,4-Dichloro-6-iodo-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**80**)



$$M = 325,92 \quad C_7H_2Cl_2IN_3$$

Mode opératoire :

150 ml de POCl₃ sont versés sur 1 g (3,46 mmol) de 6-iodo-1H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione **77** puis portés à reflux. Au bout de 20h, le mélange est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par 400 ml de CH₂Cl₂ auxquels sont ajoutés 20 ml d'eau à 0°C. La phase aqueuse est extraite, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, concentrées sous pression réduite puis filtrées sur silice. Ce produit est peu stable en solution mais il peut être conservé plusieurs semaines au congélateur.

Produit **80 obtenu** : 370 mg (1,14 mmol)

Rendement : 32 %

Aspect : solide brun

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

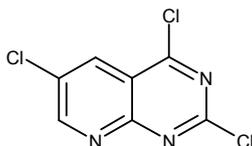
8,95 (1H ; **H**₅ ; d ; J₅₋₇ = 2,2) ; 9,43 (1H ; **H**₇ ; d ; J₇₋₅ = 2,2)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

93,2 (C) ; 119,3 (C) ; 143,1 (CH) ; 158,2 (C) ; 159,2 (C) ; 163,4 (C) ; 165,6 (CH) ;

IR (KBr) cm⁻¹ : 1560 (C=N) ; 1504 (C=C)

2,4,6-Trichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**81**)



Mode opératoire :

100 ml de POCl₃ sont versés sur 7,50 g (37,96 mmol) de 6-chloro-1H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione **78** puis portés à reflux. Au bout de 32h, le mélange est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par 400 ml de CH₂Cl₂ auxquels sont ajoutés 20 ml d'eau à 0°C. La phase aqueuse est extraite, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, concentrées sous pression réduite puis filtrées sur silice. Ce produit est peu stable en solution mais il peut être conservé plusieurs semaines au congélateur.

Produit 81 obtenu : 1,30 g (5,54 mmol)

Rendement : 15%

Aspect : solide jaune

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

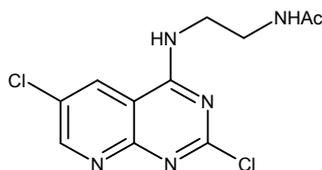
8,57 (1H ; **H₅** ; d ; J₅₋₇ = 2,5) ; 9,21 (1H ; **H₇** ; d ; J₇₋₅ = 2,5)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO) δ_{ppm}

118,2 (C) ; 132,3 (C) ; 133,4 (**CH**) ; 157,7 (C) ; 159,1 (C) ; 159,4 (**CH**) ; 163,8 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 1550 (C=N) ; 1490 (C=C)

***N*-(2-Acétamidoéthyl)-4-amino-2,6-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**82**)**



M = 300,15 **C₁₁H₁₁Cl₂N₅O**

Mode opératoire :

Le produit **82** est obtenu selon le protocole A à partir de 1 g (4,26 mmol) de 2,4,6-trichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **81** en présence de 5,31 μ l (5,54 mmol ; 1,3 eq), de N, acéthyléthylènediamine et de 624 μ l (4,67 mmol ; 1,2 eq) d'Et₃N. Après 3h, le solvant est évaporé, le produit est lavé par du CH₂Cl₂ puis recristallisé dans le MeOH.

Produit **82 obtenu :** 720 mg (2,40 mmol)

Rendement : 56%

Aspect : solide jaune

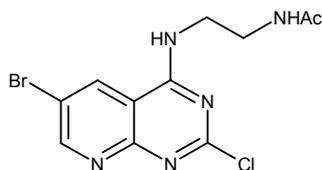
F = 238°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

1,80 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,28-3,36 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,52-3,60 (2H ; CH₂ ; s) ; 8,02 (1H ; NH ; t ; J = 5,3) ; 8,86 (1H ; H₅ ; d ; J₅₋₇ = 2,5) ; 8,99 (1H ; H₇ ; d ; J₇₋₅ = 2,25) ; 9,15 (1H ; NH ; t ; J = 5,3)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3362 (NH) ; 3190 (CH₂) ; 3006 (CH_{Ar}) ; 1645 (C=O) ; 1598 (C=N) ; 1546 (C=C)

***N*-(2-Acétamidoéthyl)-4-amino-6-bromo-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**83**)**



M = 344,60 **C₁₁H₁₁BrClN₅O**

Mode opératoire :

Le produit **83** est obtenu selon le protocole A à partir de 500 mg (1,79 mmol) de 6-bromo-2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **79** en présence de 1,89 μ l (1,97 mmol ; 1,1 eq) de N, acéthyléthylènediamine et de 262 μ l (1,97 mmol ; 1,1 eq) d'Et₃N. Après 3h, le solvant est évaporé, le produit est lavé par du CH₂Cl₂ puis recristallisé dans le MeOH.

Produit **83 obtenu :** 530 mg (1,54 mmol)

Rendement : 86%

Aspect : solide jaune

F = 230°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*6) δ_{ppm}

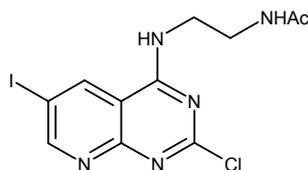
1,80 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,28-3,36 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,52-3,60 (2H ; CH₂ ; s) ; 8,03 (1H ; NH ; t ; J = 5,3) ; 9,00 (1H ; H₅ ; d ; J₅₋₇ = 2,2) ; 9,03 (1H ; H₇ ; d ; J₇₋₅ = 2,2) ; 9,17 (1H ; NH ; t ; J = 4,8)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-*d*6) δ_{ppm}

22,6 (COCH₃) ; 37,2 (CH₂) ; 40,9 (CH₂) ; 109,9 (C) ; 115,8 (C) ; 135,1 (CH) ; 156,7 (CH) ; 157,3 (C) ; 160,4 (C) ; 161,3 (C) ; 169,6 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3248 (NH) ; 3080 (CH₂) ; 2992 (CH_{Ar}) ; 1660 (C=O) ; 1600 (C=N) ; 1580 (C=C) ; 1276 (CO-N)

***N*-(2-Acétamidoéthyl)-4-amino-2-chloro-6-iodo-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**84**)**



M = 391,60 **C₁₁H₁₁ClIN₅O**

Mode opératoire :

Le produit **84** est obtenu selon la protocole A à partir de 370 mg (1,14 mmol) de 2,4-dichloro-6-iodo-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **80** en présence de 130 μ l (1,37 mmol ; 1,2 eq) de N, acéthyléthylènediamine et de 180 μ l (1,37 mmol ; 1,2 eq) d'Et₃N. Après 3h, le solvant est évaporé, le produit est lavé par du CH₂Cl₂ puis recristallisé dans le MeOH.

Produit **84 obtenu :** 330 mg (0,84 mmol)

Rendement : 74%

Aspect : solide jaune

F = 234°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

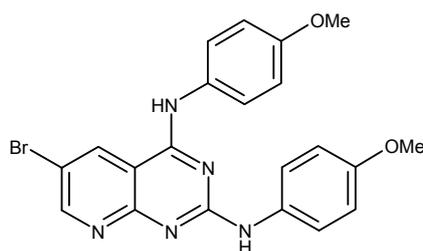
1,80 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,28-3,36 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,52-3,60 (2H ; CH₂ ; s) ; 8,02 (1H ; NH ; t ; J = 5,3) ; 9,10-9,18 (3H ; H₅, H₇, NH ; m)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

22,7 (COCH₃) ; 37,3 (CH₂) ; 40,9 (CH₂) ; 89,5 (C) ; 110,5 (C) ; 140,8 (CH) ; 157,4 (C) ; 160,2 (C) ; 161,1 (C) ; 161,2 (CH) ; 169,6 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3244 (NH) ; 3090 (CH₂) ; 1658 (C=O) ; 1607 (C=C) ; 1279 (CO-N)

6-Bromo-2-(4-méthoxyphénylamino)-4-(4-méthoxyphénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (85)



M = 452,31 C₂₁H₁₈BrN₅O₂

Mode opératoire :

300 mg (0,871 mmol) de 6-bromo-2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **79** sont dissous dans 30ml de THF puis placés à 0°C. 322 mg (2,61 mmol ; 3 eq) d'anisidine et 347 µl (2,61 mmol ; 3 eq) d'Et₃N sont ajoutés. Le mélange est agité 3h à température ambiante puis évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est lavé par du CH₂Cl₂ puis par du MeOH.

Produit **85 obtenu : 270 mg (0,60 mmol)**

Rendement : 69%

Aspect : solide jaune

F > 250°C

RMN ¹H, 500 MHz, T = 353K (DMSO-d₆) δ_{ppm}

3,77 (3H ; **OCH₃** ; s) ; 3,81 (3H ; **OCH₃** ; s) ; 6,87 (2H ; **H_{Phe}** ; d ; J = 8,0) ; 6,96 (2H ; **H_{Phe}** ; d ; J = 8,0) ; 7,53 (2H ; **H_{Phe}** ; d ; J = 8,0) ; 7,66 (2H ; **H_{Phe}** ; d ; J = 8,0) ; 8,83 (1H ; **H** ; s) ; 9,22 (1H ; **H** ; s) ; 9,85 (1H ; **NH** ; sl) ; 10,37 (1H ; **NH** ; sl)

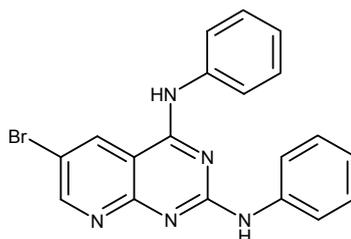
RMN ¹³C, 125 MHz, T = 353K (DMSO-d₆) δ_{ppm}

55,5 (2**OCH₃**) ; 107,8 (C) ; 112,4 (C) ; 114,3 (4**CH**) ; 123,1 (2**CH**) ; 124,9 (2**CH**) ; 130,9 (C) ; 131,4 (C) ; 135,3 (**CH**) ; 154,3 (C) ; 155,7 (**CH**) ; 156,1 (C) ; 156,5 (C) ; 157,1 (C) ; 158,4 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3266 (NH) ; 3010 (CH_{Ar}) ; 1658 (C=N) ; 1520 (C=C) ; 1245 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 452 ; 454 (M+1 ; isotopes du brome)

6-Bromo-2-phénylamino-4-phénylamino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**86**)



M = 392.26 **C₁₉H₁₄BrN₅**

Mode opératoire :

300 mg (1,08 mmol) de 6-bromo-2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **79** sont dissous dans 30 ml de THF distillés puis placés sous argon dans un bain de glace. 294 μ l (3,23 mmol ; 3 eq) d'aniline puis 450 μ l (3,23 mmol ; 3 eq) d'Et₃N sont ajoutés goutte à goutte. Le bain est alors retiré et la solution est agitée 2h à température ambiante puis 6h à reflux. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 92 / 8).

Produit **86 obtenu : 255 mg (0,65 mmol)**

Rendement : 60%

Aspect : solide jaune

F = 221°C

RMN ¹H, 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

6,97 (1H ; **H_{Phe}** ; m) ; 7,17 (1H ; **H_{Phe}** ; m) ; 7,27 (2H ; **H_{Phe}** ; m) ; 7,42 (2H ; **H_{Phe}** ; m) ; 7,90 (4H ; **H_{Phe}** ; m) ; 8,85 (1H ; **H** ; d ; J = 2,4) ; 9,09 (1H ; **H** ; d ; J = 2,4) ; 9,57 (1H ; **NH** ; sl) ; 9,85 (1H ; **NH** ; sl) ;

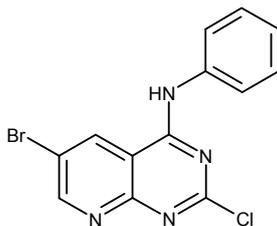
RMN ¹³C, 100 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

107,6 (C) ; 111,2 (C) ; 119,8 (2CH) ; 121,8 (2CH) ; 122,3 (CH) ; 124,0 (CH) ; 128,3 (2CH) ; 128,4 (2CH) ; 134,3 (CH) ; 138,9 (C) ; 140,3 (C) ; 155,9 (CH) ; 158,3 (C) ; 158,8 (C) ; 158,9 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3408 (NH) ; 3052 (CH_{Ar}) ; 1621 (C=N) ; 1574 (C=N) ; 1444 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 392,5 ; 394,5 (M+1, isotopes du brome)

6-Bromo-2-chloro-4-(4-méthoxyphénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (87)



M = 335,59 **C₁₃H₈BrClN₄**

Mode opératoire :

200 mg (0,72 mmol) de 6-bromo-2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **79** sont dissous dans 400 ml de THF distillés puis placés sous argon dans un bain à -10°C . 62 μl (0,68 mmol ; 0,95 eq) d'aniline puis 115 μl (0,86 mmol ; 1,2 eq) d' Et_3N sont versés goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 30 minutes à 0°C puis 12h à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 / MeOH 98 / 2) et lavé par le CH_2Cl_2 .

Produit **87 obtenu :** 159 mg (0,48 mmol)

Rendement : 66%

Aspect : solide jaune

F = 140°C

RMN ^1H , 400 MHz (DMSO- d_6) δ_{ppm}

7,23 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,45 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,76 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 9,10 (2H ; H ; d ; J = 2,4) ; 9,31 (2H ; H ; d ; J = 2,4) ; 10,45 (1H ; NH ; sl)

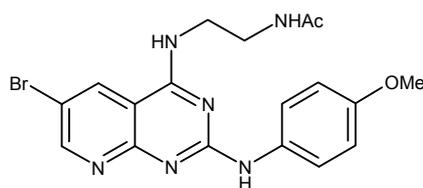
RMN ^{13}C , 100 MHz (DMSO- d_6) δ_{ppm}

110,3 (C) ; 116,5 (C) ; 122,7 (2CH) ; 125,2 (CH) ; 128,8 (2CH) ; 135,3 (CH) ; 137,7 (C) ; 157,2 (CH) ; 157,5 (C) ; 159,3 (C) ; 159,7 (C)

IR (KBr) cm^{-1} : 3244 (NH) ; 3048 (CH_{Ar}) ; 1613 (C=N) ; 1554 (C=C)

SM (spray ionique) : $m/z = 335,5$; $337,5$; $339,5$ (M+1, isotopes du brome et du chlore)

***N*-(2-Acétamidoéthyl)-4-amino-6-bromo-2-(4-méthoxyphénylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**88**)**



M = 431,30 C₁₈H₁₉BrN₆O₂

Mode opératoire :

Dans une solution de 150 mg (0,44 mmol) de *N*-(2-acétamidoéthyl)-4-amino-2-chloro-6-iodo-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **83** dans 50 ml de DMF sont ajoutés 70 mg (0,56 mmol ; 1,3 eq) d'anisidine. Le mélange est agité à 70°C pendant 12h puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 94 / 6).

Produit **88 obtenu :** 150 mg (0,35 mmol)

Rendement : 79%

Aspect : solide jaune

F > 250°C

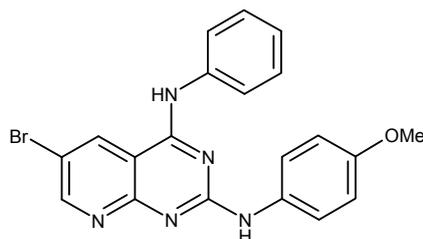
RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

1,81 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,75 (3H ; OCH₃ ; s) ; 6,94 (2H ; H_{Phe} ; d ; J =) ; 7,58 (2H ; H_{Phe} ; d ; J =) ; 7,99 (1H ; NH ; sl) ; 8,86 (2H ; H₅, H₇ ; m) ; 9,85 (1H ; NH ; sl)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3320 (NH) ; 3100 (CH₂) ; 2954 (CH_{Ar}) ; 1650 (C=O) ; 1594 (C=N) ; 1510 (C=C) ; 1254 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 431, 433 (M+1, isotopes du brome)

6-Bromo-2-(4-méthoxyphénylamino)-4-phénylamino-pyrido[2,3-d]pyrimidine (89)



M = 422,29 C₂₀H₁₆BrN₅O

Mode opératoire :

53 mg (0,43 mmol ; 1,2 eq) d'anisidine puis 57 µl (0,43 mmol ; 1,2 eq) d'Et₃N sont déposés dans une suspension de 120 mg (0,36 mmol) de 6-bromo-2-chloro-4-(4-méthoxyphénylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidine **87** dans 15 ml de THF. Le mélange est agité une nuit à température ambiante, évaporé sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 95 / 5).

Produit **89 obtenu :** 135 mg (0,32 mmol)

Rendement : 89%

Aspect : solide jaune

F = 204°C

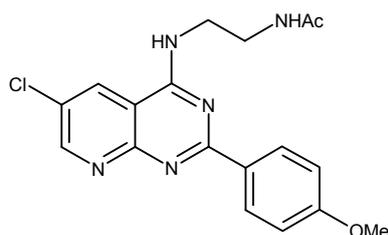
RMN ¹H, 400 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

3,74 (3H ; **OMe** ; s) ; 6,86 (2H ; **H_{Phe}** ; m) ; 7,16 (1H ; **H_{Phe}** ; m) ; 7,40 (2H ; **H_{Phe}** ; m) ; 7, 85-8,04 (4H ; **H_{Phe}** ; m) ; 8,81 (1H ; **H** ; d ; J = 2,4) ; 9,07 (1H ; **H** ; d ; J = 2,4) ; 9,42 (1H ; **NH** ; sl) ; 9,78 (1H ; **NH** ; sl)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3416 (NH) ; 3038 (CH_{Ar}) ; 1636 (C=N) ; 1509 (C=C) ; 1246 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 422,5 ; 424,5 (M+1 ; isotopes du brome)

***N*-(2-Acétamidoéthyl)-4-amino-2-(4-méthoxyphényl)-6-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine
(90)**



M = 371,83 **C₁₈H₁₈ClN₅O₂**

Mode opératoire :

Le produit **90** est obtenu selon le protocole B à partir de 50 mg (0,17 mmol) de *N*-(2-acétamidoéthyl)-4-amino-2,6-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **82** dans 30 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1 en présence de 35 mg (0,33 mmol ; 2 eq) de Na₂CO₃, de 51 mg (0,33 mmol ; 2 eq) d'acide para-méthoxyphénylboronique et de 10 mg (8,3 μmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après une nuit à 100°C, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (dépos solide, éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 96 / 4). Le Solide est recristallisé dans le MeOH.

Produit 90 obtenu : 25 mg (0,07 mmol)

Rendement : 41%

Aspect : solide jaune

F > 250°C

RMN ¹H, 400 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

1,80 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,41 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,70 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,85 (3H ; OCH₃ ; s) ; 7,06 (2H ; H_{Phe} ; d ; J = 8,8) ; 8,05 (1H ; NH ; t ; J = 5,4) ; 8,47 (2H ; H_{Phe} ; d ; J = 8,8) ; 8,66 (1H ; NH ; t ; J = 5,4) ; 8,79 (1H ; H ; d ; J = 2,4) ; 8,94 (1H ; H ; d ; J = 2,4)

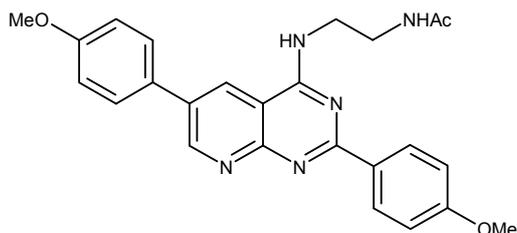
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

22,7 (COCH₃) ; 37,6 (CH₂) ; 40,6 (CH₂) ; 55,3 (OCH₃) ; 108,7 (C) ; 113,6 (2CH) ; 125,7 (C) ; 130,1 (2CH) ; 130,3 (C) ; 131,3 (CH) ; 154,2 (CH) ; 157,6 (C) ; 160,3 (C) ; 161,7 (C) ; 162,6 (C) ; 169,6 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3260 (NH) ; 3056 (CH₂) ; 2938 (CH_{Ar}) ; 1640 (C=O) ; 1569 (C=N) ; 1258 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 372 ; 374 (M+1 ; isotope du chlore)

***N*-(2-Acétamidoéthyl)-4-amino-2,6-bis-(4-méthoxyphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**91**)**



M = 443,51 **C₂₅H₂₅N₅O₃**

Mode opératoire :

Le produit **91** est obtenu selon le protocole B à partir de 200 mg (0,58 mmol) de *N*-(2-acétamidoéthyl)-4-amino-6-bromo-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **79** dans 30 ml d'un mélange dioxane/eau 2/1 en présence de 185 mg (1,74 mmol ; 3 eq) de Na₂CO₃, de 220 mg (1,45 mmol ; 2,5 eq) d'acide para-méthoxyphénylboronique et de 33 mg (0,029 mmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Après 3h d'agitation à 100°C, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit lavé successivement par le CH₂Cl₂ et l'eau. Le produit obtenu est repris par le MeOH filtré sur célite puis recristallisé.

Produit **91 obtenu :** 150 mg (0,34 mmol)

Rendement : 58%

Aspect : solide jaune

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

1,81 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,28-3,36 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,73-3,75 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,84 (3H ; OCH₃ ; s) ; 3,85 (3H ; OCH₃ ; s) ; 7,07 (2H ; H_{Phe} ; d ; J = 8,8) ; 7,13 (2H ; H_{Phe} ; d ; J = 8,8) ; 7,84 (2H ; H_{Phe} ; d ; J = 8,8) ; 8,09 (1H ; NH ; t ; J = 5,0) ; 8,50 (2H ; H_{Phe} ; d ; J = 8,8) ; 8,70 (1H ; NH ; t ; J = 4,9) ; 8,91 (1H ; H ; s) ; 9,28 (1H ; H ; s) ;

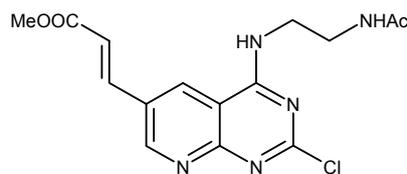
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

22,7 (COCH₃) ; 37,8 (CH₂) ; 40,5 (CH₂) ; 55,3 (2OCH₃) ; 108,1 (C) ; 113,6 (2CH) ; 114,6 (2CH) ; 127,9 (2CH) ; 128,4 (CH) ; 128,6 (C) ; 129,9 (2CH) ; 130,8 (C) ; 131,5 (C) ; 153,5 (CH) ; 158,0 (C) ; 159,4 (C) ; 160,9 (C) ; 161,4 (C) ; 161,8 (C) ; 169,6 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3266 (NH) ; 3076 (CH₂) ; 2930 (CH_{Ar}) ; 1658 (C=O) ; 1598 (C=N) ; 1510 (C=C) ; 1254 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 444,5 (M+1)

***N*-(2-Acétamidoéthyl)-6-(acrylate de méthyl)-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine
(92)**



M = 349,78 **C₁₅H₁₆ClN₅O₃**

Mode opératoire :

10 ml de THF sont versés sur 200 mg (0,58 mmol) de *N*-(2-acétamidoéthyl)-4-amino-6-bromo-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **83**. La suspension est dégazée puis sont ajoutés successivement, 523 μ l (5,80 mmol ; 10 eq) d'acrylate de méthyle, 202 μ l (1,16 mmol ; 2 eq) de DIEA, 71 mg (0,23 mmol ; 0,4 eq) de P(*o*Tol)₃ et 55 mg (0,12 mmol ; 0,2 eq) de Pd(OAc)₂ 47%. Le mélange est chauffé sous irradiation micro-onde à 100°C pendant 6h. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ puis CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 98 / 2 / 1) puis lavé par du CH₂Cl₂.

Produit 92 obtenu : 107 mg (0,31 mmol)

Rendement : 53%

Aspect : solide jaune

F = 208°C

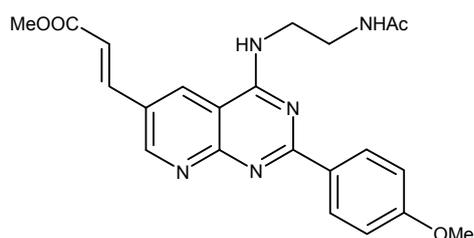
RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*6) δ_{ppm}

1,81 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,30-3,45 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,55-3,66 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,77 (3H ; OCH₃ ; s) ; 6,82 (1H ; =CH ; d ; J = 16,1) ; 7,79 (1H ; =CH ; d ; J = 16,1) ; 8,05 (1H ; NH ; t ; J = 5,7) ; 9,10 (1H ; H₅ ; d ; J₅₋₇ = 1,9) ; 9,14 (1H ; NH ; t ; J = 5,7) ; 9,24 (1H ; H₇ ; d ; J₇₋₅ = 1,9)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3240 (NH) ; 3080 (=CH) ; 2950 (CH_{Ar}) ; 1720 (C=O) ; 1653 (C=O) ; 1594 (C=N) ; 1288 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 350 ; 352 (M+1 ; isotope du chlore)

***N*-(2-Acétamidoéthyl)-6-(acrylate de méthyl)-4-amino-2-(4-méthoxyphényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**93**)**



M = 421,46 **C₂₂H₂₃N₅O₄**

Mode opératoire :

A une suspension de 50 mg (0,14 mmol) de *N*-(2-acétamidoéthyl)-6-(acrylate de méthyl)-4-amino-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **92** dans 10 ml d'un mélange dioxane / eau (8 / 2) sont ajoutés 26 mg (0,17 mmol ; 1,2 eq) d'acide 4-méthoxyphényl boronique, 35 mg (0,43 mmol ; 3 eq) de NaOAc, et 8 mg (7,1 μmol ; 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄. Le mélange est agité à 80°C pendant 3h. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / Et₃N / NH₄OH 96 / 4 / 1).

Produit **93 obtenu :** 38 mg (0,09 mmol)

Rendement : 62%

Aspect : solide jaune

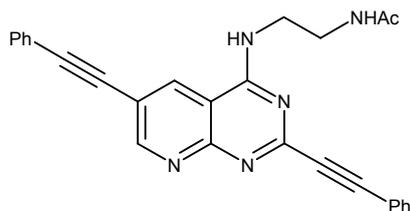
RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

1,82 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,42 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,75 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,77 (3H ; COOMe ; s) ; 3,85 (3H ; OMe ; s) ; 6,77 (1H ; =CH ; d ; J = 16,0) ; 7,05 (2H ; H_{Ph} ; d ; J = 8,8) ; 7,75 (1H ; =CH ; d ; J = 16,0) ; 8,12 (1H ; NH ; t ; J = 5,5) ; 8,46 (2H ; H_{Ph} ; d ; J = 8,8) ; 8,65 (1H ; NH ; t ; J = 4,9) ; 9,00 (1H ; H₅ ; d ; J₇₋₅ = 1,7) ; 9,12 (1H ; H₇ ; d ; J₅₋₇ = 1,7)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3302 (NH) ; 3030 (=CH) ; 2985 (CH_{Ar}) ; 1745 (C=O) ; 1687 (C=O) ; 1613 (C=N) ; 1552 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 422,5 (M+1)

***N*-(2-Acétamidoéthyl)-4-amino-2,6-bis-phényléthynyl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (94)**



M = 431,50 C₂₇H₂₁N₅O

Mode opératoire :

100 mg (0,29 mmol) de *N*-(2-acétamidoéthyl)-4-amino-6-bromo-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **83** sont mis en suspension dans 10 ml d'acétonitrile puis sont ajoutés successivement, 191 μ l (1,74 mmol ; 6 eq) de phénylacétylène, 231 μ l (1,74 mmol ; 6 eq) d'Et₃N, 1 mg (5,8 μ mol ; 0,02 eq) de CuI et 4 mg (5,8 μ mol ; 0,02 eq) de Pd(Ph₃)₂Cl₂. Le mélange est placé sous argon et porté au reflux pendant 5h. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ puis CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 98 / 2 / 1) puis lavé par du MeOH.

Produit 94 obtenu : 60 mg (0,14 mmol)

Rendement : 48%

Aspect : solide

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

1,82 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,30-3,45 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,62 (2H ; CH₂ ; m) ; 7,44-7,52 (6H ; CH_{Ph} ; m) ; 7,59-7,72 (4H ; CH_{Ph} ; m) ; 8,03 (1H ; NH ; t ; J = 5,5) ; 8,85 (1H ; NH ; t ; J = 5,1) ; 8,92 (1H ; H₅ ; d ; J₇₋₅ = 1,9) ; 9,12 (1H ; H₇ ; d ; J₅₋₇ = 1,9) ;

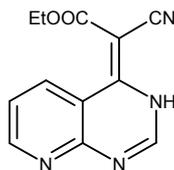
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

22,7 (COCH₃) ; 37,5 (CH₂) ; 40,8 (CH₂) ; 85,4 (C) ; 86,1 (C) ; 89,3 (C) ; 92,9 (C) ; 120,8 (C) ; 121,5 (C) ; 128,9 (4CH) ; 129,4 (CH) ; 129,9 (CH) ; 131,5 (2CH) ; 132,1 (2CH) ; 134,9 (CH) ; 151,9 (C) ; 157,2 (C) ; 157,4 (CH) ; 160,5 (C) ; 169,6 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3256 (CONH) ; 3052 (CH_{Ar}) ; 2912 (CH₂) ; 2220 (CC) ; 1654 (C=O) ; 1570 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 432,5 (M+1)

4-(2-Cyanoacrylate d'éthyle)-pyrido[2,3-d]pyrimidine (**95**)



M = 242,24 **C₁₂H₁₀N₄O₂**

Mode opératoire :

580 mg (14,5 mmol ; 2 eq) de NaH 60% sont ajoutés à une solution de 1,54 ml (14,5 mmol ; 2 eq) de cyanoacétate d'éthyle dans 30 ml de THF distillé. Après 10 minutes d'agitation, la suspension est placée à 0°C puis une solution de 1,20 g (7,25 mmol) de 4-chloro-pyrido[2,3-d]pyrimidine **46** dans 90 ml de THF est versé progressivement. Le mélange est alors porté au reflux pendant 2h puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris par 20 ml de CH₂Cl₂ et 40 ml de soude 2 N. La phase aqueuse est récupérée, lavée par du CH₂Cl₂ puis ramenée à pH 6 et reprise par du CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / Ether de pétrol 5/5).

Produit **95 obtenu** : 1,62 g (6,69 mmol)

Rendement : 92%

Aspect : solide jaune

F = 206°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

1,39 (3H ; **CH₃** ; t ; J = 7,3) ; 4,36 (2H ; **CH₂** ; q ; J = 7,3) ; 7,51 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,3 ; J₆₋₇ = 4,5) ; 9,04 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₆ = 8,3 ; J₅₋₇ = 1,5) ; 8,38 (1H ; **H₂** ; s) ; 9,62 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₅ = 1,5 ; J₇₋₆ = 4,5) ; 14,1 (1H ; **NH** ; sl)

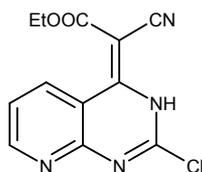
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

14,3 (**CH₃**) ; 60,3 (**CH₂**) ; 70,9 (**C**) ; 115,2 (**C**) ; 118,7 (**C**) ; 123,1 (**CH**) ; 136,0 (**CH**) ; 145,0 (**CH**) ; 155,4 (**C**) ; 156,1 (**C**) ; 157,0 (**CH**) ; 169,4 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3057 (NH) ; 2980 (C=C) ; 2214 (CN) ; 1676 (C=O) ; 1594 (C=N) ; 1446 (C=C) ; 1258 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 243 (M+1)

2-Chloro-4-(2-cyanoacrylate d'éthyle)-pyrido[2,3-d]pyrimidine **(96)**



M = 276,68 **C₁₂H₉ClN₄O₂**

Mode opératoire :

175 mg (4,38 mmol ; 1,2 eq) de NaH 60% sont ajoutés à une solution de 0,47 ml (4,38 mmol ; 1,2 eq) de cyanoacétate d'éthyle dans 20 ml de THF distillé. Après 10 minutes d'agitation, la suspension est placée à 0°C puis une solution de 730 mg (3,65 mmol) de 2-4-dichloro-pyrido[2,3-d]pyrimidine **4** dans 80 ml de THF est versé progressivement. Le mélange est agité 3h à température ambiante puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris par 20 ml de CH₂Cl₂ et 40 ml de soude 2N. La phase aqueuse est récupérée, lavée par du CH₂Cl₂ puis ramenée à pH 6 et reprise par du CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / Ether de pétrole 5/5).

Produit 96 obtenu : 840 mg (3,04 mmol)

Rendement : 83%

Aspect : solide jaune

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

1,42 (3H ; **CH₃** ; t ; J = 7,1) ; 4,39 (2H ; **CH₂** ; q ; J = 7,1) ; 7,51 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 4,5 ; J₆₋₇ = 8,5) ; 9,00 (1H ; **H₅** ; dd ; J₅₋₆ = 4,5 ; J₅₋₇ = 1,8) ; 9,57 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₅ = 1,8 ; J₇₋₆ = 8,5) ; 14,34 (1H ; **NH** ; sl)

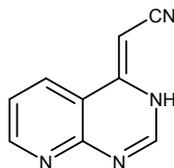
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

14,2 (**CH₃**) ; 62,7 (**CH₂**) ; 72,5 (**C**) ; 113,4 (**C**) ; 117,6 (**C**) ; 123,1 (**CH**) ; 135,9 (**CH**) ; 145,4 (**C**) ; 155,9 (**C**) ; 156,3 (**C**) ; 157,1 (**CH**) ; 169,0 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3442 (NH) ; 3072 (C=C) ; 2211 (CN) ; 1717 (C=O) ; 1602 (C=N) ; 1436 (C=C) ; 1277 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 275 ; 277 (M-1 ; isotopes du chlore)

4-acrylonitril-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**97**)



M = 170,17 C₉H₆N₄

Mode opératoire :

750 mg (3,10 mmol) de 4-(2-cyanoacrylate d'éthyle)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **95** sont dissous dans 10 ml de DMSO en présence de 2,69 g (31,0 mmol, 10 eq) de LiBr puis agité à 165°C pendant 2h. Après évaporation sous pression réduite et filtration sur silice un résidu rouge vif est récupéré. Ce dernier est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 96 / 4) puis lavé par du CH₂Cl₂.

Produit **97 obtenu : 210 mg (1,23 mmol)**

Rendement : 40%

Aspect : solide jaune orangé

F > 250°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*6) δ_{ppm}

5,39 (1H ; **CH** ; s) ; 7,29 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 8,0 ; J₆₋₇ = 4,0) ; 7,83 (1H ; **H₂** ; s) ; 8,23 (1H ; **H₅** ; d ; J₅₋₆ = 8,0) ; 8,51 (1H ; **H₇** ; d ; J₇₋₆ = 4,0) ; 12,0 (1H ; **NH** ; sl)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-*d*6) δ_{ppm}

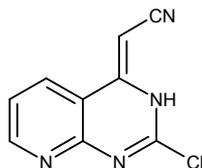
74,3 (**CH**) ; 112,9 (**C**) ; 119,6 (**C**) ; 121,9 (**CH₆**) ; 133,0 (**CH₅**) ; 147,4 (**C** ; **CH₂**) ; 152,8 (**CH₇**) ; 157,5 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3438 (**NH**) ; 3148 (**CH_{Ar}**) ; 2862 (**C=CH**) ; 2200 (**CN**) ; 1624 (**C=N**) ; 1578 (**C=C**)

SM (spray ionique) : m/z = 171 (M+1)

SM (spray ionique) : m/z = 169 (M-1)

4-Acrylonitril-2-chloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**98**)



M = 204,62 **C₉H₅ClN₄**

Mode opératoire :

20 ml d'une solution de NaOH 1N sont versés sur 300 mg (1,08 mmol) de 2-chloro-4-(2-cyanoacrylate d'éthyle)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **96**. La suspension est agitée à 100°C pendant 1h, ramenée à 0°C puis 5 ml d'une solution de HCl 12N sont à leur tour versés. La solution est agitée quelques minutes avant d'être neutralisée par du Na₂CO₃. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 90 / 10).

Produit **98 obtenu :** 29 mg (0,14 mmol)

Rendement : 13%

Aspect : solide jaune

F > 250°C

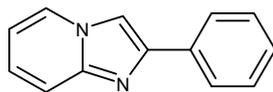
RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

5,45 (1H ; **CH** ; s) ; 7,32 (1H ; **H₆** ; dd ; J₆₋₅ = 4,3 ; J₆₋₇ = 8,6) ; 8,51 (1H ; **H₅** ; d ; J₅₋₆ = 4,3) ; 9,06 (1H ; **H₇** ; d ; J₇₋₆ = 8,6) ; 13,52 (1H ; **NH** ; sl)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3462 (NH) ; 3078 (CH_{Ar}) ; 2922 (C=CH) ; 2203 (CN) ; 1708 (C=N) ; 1628 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 205,5 (M+1)

2-Phényl-imidazo[1,2-a]pyridine (**99**)



M = 194,24 **C₁₃H₁₀N₂**

N° CAS : 4105-21-9

Mode opératoire :

145 ml d'éthanol sont versés sur 5 g (53,13 mmol) de 2-aminopyridine et 11,63 g (58,46 mmol ; 1,2 eq) de 2-bromoacétophénone puis 5,36 g (63,76 mmol ; 1,2 eq) de NaHCO₃ sont ajoutés. Le mélange est porté au reflux pendant 6h puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par du CH₂Cl₂, la phase organique est lavée par de l'eau, séchée sur MgSO₄ puis évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / AcOEt 6 / 4).

Produit **99 obtenu : 8,05 (41,4 mmol)**

Rendement : 78%

Aspect : solide blanc

F = 127°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

6,77 (1H ; **H** ; dt ; J = 6,8 ; J = 1,2) ; 7,17 (1H ; **H** ; ddd ; J = 9,1 ; J = 6,9 ; J = 1,3) ; 7,33 (1H ; **H** ; m) ; 7,39-7,48 (2H ; **H** ; m) ; 7,64 (1H ; **H** ; dd ; J = 9,1 ; J = 0,6) ; 7,85 (1H ; **H** ; s) ; 7,90-7,99 (2H ; **H** ; m) ; 8,11 (1H ; **H** ; td ; J = 6,9 ; J = 1,2) ;

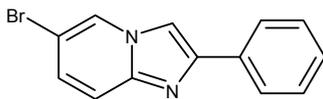
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

108,3 (**CH**) ; 112,2 (**CH**) ; 117,1 (**CH**) ; 124,7 (**CH**) ; 125,5 (**CH**) ; 126,1 (2**CH**) ; 127,9 (**CH**) ; 128,7(2**CH**) ; 133,6 (**C**) ; 145,6 (**C**) ; 145,7 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3100 (CH) ; 1630 (C=N) ; 1474 (C=C) ; 1364 (CH)

SM (spray ionique) : m/z = 195 (M+1)

6-Bromo-2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine (**100**)



M = 273,13 C₁₃H₉BrN₂

N° CAS : 4044-98-8

Mode opératoire :

50 ml d'éthanol sont versés sur 3,01 g (17,40 mmol) de 5-bromo-2-aminopridine et 4,16 g (20,88 mmol ; 1,2 eq) de 2-bromoacétophénone puis 5,36 g (20,88 mmol ; 1,2 eq) de NaHCO₃ sont ajoutés. Le mélange est porté au reflux pendant 10h puis ramené à 0°C. Le précipité formé est filtré, lavé par de l'eau puis par 10 ml d'éthanol.

Produit **100 obtenu :** 3,35 g (12,27 mmol)

Rendement : 70%

Aspect : solide blanc

F = 197°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

7,23 (1H ; **H**₇ ; dd ; J = 9,4 ; J = 1,3) ; 7,34 (1H ; **H**_{Phe} ; m) ; 7,44 (2H ; **H**_{Phe} ; m) ; 7,53 (1H ; **H**₈ ; d ; J = 9,4 ;) ; 7,82 (1H ; **H**₃ ; s) ; 7,93 (2H ; **H**_{Phe} ; m) ; 8,26 (1H ; **H**₅ ; d ; J = 1,3) ;

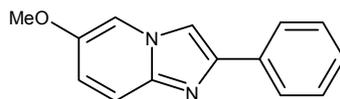
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

107,1 (C) ; 108,4 (CH) ; 118,1 (CH) ; 125,7 (CH) ; 126,2 (CH) ; 128,2 (CH) ; 128,4 (2CH) ; 128,9 (2CH) ; 133,2 (C) ; 144,1 (C) ; 146,6 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3128 (CH) ; 3028 (CH) ; 1676 (C=N) ; 1514 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 273 ; 275 (M+1, isotopes du brome)

6-Méthoxy-2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine (**101**)



M = 224,26 C₁₄H₁₂N₂O

N° CAS : 869583-76-6

Mode opératoire :

Dans un tube scellé 10 ml de méthanol sont versés sur 1 g (3,66 mmol) de 6-bromo-2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine **100**, 52 mg (0,37 mmol ; 0,1 eq) de 1,10-phénantroline, 132 mg (0,73 mmol ; 0,2 eq) de CuBr, 2,40 g (7,32 mmol ; 2 eq) de Cs₂CO₃. Le tube est placé pendant 48h à 110°C. La suspension est évaporée sous pression réduite, reprise par de l'AcOEt, lavée par de l'eau et séchée sur MgSO₄. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / AcOEt 7 / 3 puis 6/4). Les premières fractions du produit **101** attendu sortent en mélange avec le produit **99** issu de la déhalogénéation.

Produit obtenu	100	99	101
Rendement	25%	10%	58%

Aspect : solide ocre

F = 105°C

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

3,81 (3H ; **OMe** ; s) ; 6,96 (1H ; **H₇** ; dd ; J = 9,6 ; J = 2,4) ; 7,31 (1H ; **H_{Phe}** ; m) ; 7,42 (2H ; **H_{Phe}** ; m) ; 7,54 (1H ; **H₈** ; d ; J = 9,6) ; 7,63 (1H ; **H₅** ; d ; J = 2,0) ; 7,78 (1H ; **H₃** ; s) ; 7,91 (2H ; **H_{Phe}** ; m)

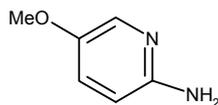
RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

56,3 (**OMe**) ; 107,6 (**CH**) ; 109,3 (**CH**) ; 117,7 (**CH**) ; 120,1 (**CH**) ; 125,9 (**CH**) ; 127,9 (**2CH**) ; 128,8 (**2CH**) ; 133,9 (**C**) ; 142,9 (**C**) ; 145,7 (**C**) ; 149,5 (**C**) ;

IR (KBr) cm⁻¹ : 2860 (**CH₃**) ; 1640 (**C=N**) ; 1508 (**C=C**) ;

SM (spray ionique) : m/z = 225 (M+1)

5-Méthoxy-2-amino-pyridine (**102**)



M = 124,14 C₆H₈N₂O

N° CAS : 10167-97-2

Mode opératoire :

Dans un tube scellé 15 ml de méthanol sont versés sur, 1 g (5,78 mmol) de 5-Bromo-2-aminopyridine, 249 mg (1,73 mmol ; 0,3 eq) de 1,10-phénantroline, 625 mg (3,47 mmol ; 0,6 eq) de CuBr, 3,87 g (11,6 mmol ; 2 eq) de Cs₂CO₃. Le tube est placé pendant 48h à 110°C. La suspension est évaporée sous pression réduite, reprise par de l'AcOEt, lavée par de l'eau et séchée sur MgSO₄. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 98 / 2). Les premières fractions du produit **102** attendu sortent en mélange avec le produit issu de la déhalogénéation.

Produits obtenus	Départ	Déhalogénéation	102
Rendement	10%	2%	60%

Aspect : huile orangée

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

3,73 (3H ; OMe ; s) ; 4,14 (2H ; NH₂ ; sl) ; 6,43 (1H ; H₃ ; d ; J = 8,8) ; 7,05 (1H ; H₄ ; dd ; J = 7,8 ; J = 2,8) ; 7,73 (1H ; H₆ ; d ; J = 2,8) ;

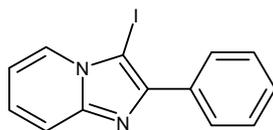
RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

56,3 (OMe) ; 109,4 (CH) ; 125,7 (CH) ; 133,2 (CH) ; 144,5 (C) ; 153,2 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3350 (NH) ; 2834 (CH) ; 1638 (C=N) ; 1502 (C=C) ; 1270 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 125 (M+1)

3-Iodo-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (**103**)



M = 320,13 C₁₃H₉IN₂

N° CAS : 64413-90-7

Mode opératoire :

695 mg (3,09 mmol ; 1,2 eq) de *N*-iodosuccinimide sont ajoutés à une solution de 500 mg (2,57 mmol) de 2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine **99** dans 25 ml d'acétonitrile. Le mélange est placé sous argon pendant 2h à température ambiante puis 30 minutes au reflux. L'acétonitrile est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par du CH₂Cl₂. La solution est lavée par de la soude 5N, par une solution saturée de thiosulfate de sodium puis par de l'eau. Après séchage sur MgSO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Produit **103 obtenu** : 740 mg (2,31mmol)

Rendement : 90%

Aspect : solide beige

F = 160°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

6,93 (1H ; **H** ; dt ; J = 6,8 ; J = 0,8) ; 7,26 (1H ; **H** ; dt ; J = 7,8 ; J = 1,2) ; 7,41 (1H ; **H** ; m) ; 7,49 (2H ; **H** ; m) ; 7,62 (1H ; **H** ; d ; J = 9,2) ; 8,08 (2H ; **H** ; m) ; 8,23 (1H ; **H** ; td ; J = 7,2)

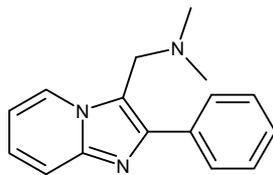
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

113,3 (**CH**) ; 117,8 (**CH**) ; 125,7 (**CH**) ; 126,7 (**CH**) ; 128,6 (**CH**) ; 128,6 (**C**) ; 128,7 (**2CH**) ; 128,9 (**2CH**) ; 133,7 (**C**) ; 148,2 (**C**) ; 148,3 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 2940 (CH_{Ar}) ; 1610 (C=N) ; 1520 (C=C) ;

SM (spray ionique) : m/z = 321 (M+1)

3-(*N,N*-Diméthyl-aminométhyl)-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (**104**)



M = 251,33 **C₁₆H₁₇N₃**
N° CAS : 365213-40-7

Mode opératoire :

1,24 g (6,70 mmol ; 1,3 eq) de sel d'Eschenmoser sont ajoutés à une solution de 1 g (5,15 mmol) de 2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine **99** dans 20 ml d'acétonitrile. La suspension est portée à 70°C pendant 1h puis agitée à température ambiante pendant une nuit. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par de l'AcOEt, lavé par de la soude 1N et séché sur MgSO₄.

Produit **104 obtenu :** 1,23 g (4,89 mmol)

Rendement : 95%

Aspect : huile jaune

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

2,26 (6H ; NMe₂ ; s) ; 3,90 (2H ; CH₂ ; s) ; 6,82 (1H ; H ; dt ; J = 6,8 ; J = 1,0) ; 7,21 (1H ; H ; ddd ; J = 1,3 ; J = 6,8 ; J = 9,0) ; 7,36 (1H ; H ; m) ; 7,46 (2H ; H ; m) ; 7,64 (1H ; H ; td ; J = 9,0 ; J = 1,0) ; 7,80 (2H ; H ; m) ; 8,40 (1H ; H ; d ; J = 7,0) ;

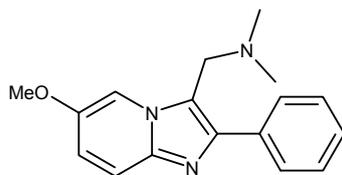
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

45,1 (2CH₃) ; 52,9 (CH₂) ; 111,9 (CH) ; 117,3 (CH) ; 117,4 (C) ; 124,6 (CH) ; 125,5 (CH) ; 127,7 (CH) ; 128,5 (2CH) ; 129,0 (2CH) ; 134,7 (C) ; 144,9 (C) ; 145,1 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 2946 (CH_{Ar}) ; 2816 (CH) ; 1636 (C=N) ; 1502 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 252 (M+1)

3-(*N,N*-Diméthyl-aminométhyl)-6-méthoxy-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (**105**)



M = 281,36 **C₁₇H₁₉N₃O**

Mode opératoire :

751 mg (4,06 mmol ; 1,3 eq) de sel d'Eschenmoser sont ajoutés à une solution de 700 mg (3,12 mmol) de 2-phényl-6-méthoxy-imidazo[1,2-*a*]pyridine **101** dans 11 ml d'acétonitrile. La suspension est portée à 70°C pendant 1h puis agitée à température ambiante pendant une nuit. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par de l'AcOEt, lavé par de la soude 1N et séché sur MgSO₄.

Produit **105 obtenu :** 810 mg (2,88 mmol)

Rendement : 92%

Aspect : huile jaune

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

2,22 (6H ; NMe₂ ; s) ; 3,80 (5H ; OMe + CH₂ ; s) ; 6,98 (1H ; H₇ ; dd ; J = 9,7 ; J = 2,2) ; 7,30 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,40 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,50 (1H ; H₈ ; d ; J = 9,7) ; 7,77 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,92 (1H ; H₅ ; d ; J = 2,2) ;

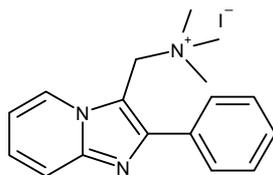
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

45,0 (2CH₃) ; 53,0 (CH₂) ; 56,2 (OMe) ; 107,5 (CH) ; 117,4 (CH) ; 118,2 (C) ; 119,3 (CH) ; 127,5 (CH) ; 128,4 (2CH) ; 128,7 (2CH) ; 134,8 (C) ; 142,1 (C) ; 144,8 (C) ; 148,7 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3045 (CH_{Ar}) ; 2912 (CH) ; 1651 (C=N) ; 1507 (C=C) ; 1229 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 282 (M+1)

Iodure de 2-phényl-3-(triméthylamonium-méthyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine (106)



M = 393,27 C₁₇H₂₀IN₃
N° CAS : 365213-50-9

Mode opératoire :

258 µl (4,14 mmol ; 1,3 eq) de iodométhane sont ajoutés à une solution de 800 mg (3,18 mmol) de 3-(*N,N*-diméthyl-aminométhyl)-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine **104** dans 8 ml de méthanol. Après 8h d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé puis le résidu obtenu est lavé par de l'éther.

Produit 106 obtenu : 960 mg (2,44 mmol)

Rendement : 77%

Aspect : solide beige

F = 167°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

2,88 (9H ; N⁺Me₃ ; s) ; 5,27 (2H ; CH₂ ; s) ; 7,17 (1H ; H ; t ; J = 6,6) ; 7,40-7,60 (4H ; H ; m) ; 7,76 (1H ; H ; d ; J = 9,0) ; 7,85 (1H ; H ; d ; J = 6,8) ; 9,01 (1H ; H ; d ; J = 6,8) ;

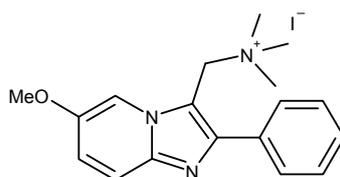
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-*d*₆) δ_{ppm}

51,4 (3CH₃) ; 56,5 (CH₂) ; 109,4 (C) ; 113,4 (CH) ; 117,2 (CH) ; 125,4 (CH) ; 126,8 (CH) ; 128,6 (CH) ; 128,8 (2CH) ; 128,9 (2CH) ; 133,8 (C) ; 145,6 (C) ; 148,2 (C) ;

IR (KBr) cm⁻¹ : 3430 (N⁺-C) ; 3000 (CH) ; 1638 (C=N) ; 1486 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 266 (M_{ammonium}) ; 207 (M perte de Me₃N)

**Iodure de 6-méthoxy-2-phényl-3-(triméthylamonium-méthyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine
(107)**



M = 423,30 C₁₈H₂₂IN₃O

Mode opératoire :

233 μ l (3,76 mmol ; 1,3 eq) de iodométhane sont ajouté à une solution de 810 mg (2,89 mmol) de 3-(*N,N*-diméthyl-aminométhyl)-6-méthoxy-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine **105** dans 10 ml de méthanol. Après 8h d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé puis le résidu obtenu est lavé par de l'éther.

Produit 107 obtenu : 1 g (2,36 mmol)

Rendement : 82%

Aspect : solide beige

F = 156°C

RMN ¹H, 250 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

2,89 (9H ; N⁺Me₃ ; s) ; 3,91 (3H ; OMe ; s) ; 5,30 (2H ; CH₂ ; s) ; 7,26 (1H ; H₇ ; dd ; J = 9,7 ; J = 1,9) ; 7,40-7,69 (3H ; H_{Phe} ; m) ; 7,67 (1H ; H₈ ; d ; J = 9,7) ; 7,82 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 8,47 (1H ; H₅ ; d ; J = 1,9)

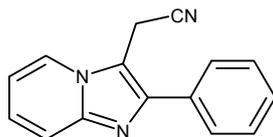
RMN ¹³C, 62,9 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

51,4 (3CH₃) ; 56,5 (CH₂) ; 57,1 (OMe) ; 107,6 (CH) ; 110,3 (C) ; 117,7 (CH) ; 121,2 (CH) ; 128,2 (CH) ; 128,6 (2CH) ; 128,8 (2CH) ; 134,0 (C) ; 142,8 (C) ; 148,4 (C) ; 149,5 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3438 (N⁺-C) ; 2950 (CH) ; 1638 (C=N) ; 1506 (N⁺-C) ; 1242 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 296 (M_{amonium})

3-Cyanométhyl-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (**108**)



M = 233,28 C₁₅H₁₁N₃

N° CAS : 885272-84-4

Mode opératoire :

1° méthode : 3,45 g (53,0 mmol ; 10 eq) de cyanure de potassium sont ajoutés à une solution de 2,09 g (5,30 mmol) de iodure de 2-phényl-3-(triméthylamonium-méthyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine **106** dans 200 ml d'éthanol. Le mélange est agité pendant 20 h à 50°C. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par 100 ml CH₂Cl₂, lavé par de la soude 1N, séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / AcOEt 7 / 3).

Produit **108 obtenu** : 730 mg (3,13 mmol)

Rendement : 60%

2° méthode : Une solution de 2,03 g (8,53 mmol) de 3-bromo-4-oxo-4-phényl-butyronitrile **111** et 2,01 g (21,3 mmol ; 2,5 eq) de 2-aminopyridine dans 200 ml d'éthanol est portée au reflux pendant 24 h. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est repris par du CH₂Cl₂ et lavé par de l'eau. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / AcOEt 6 / 4).

Produit **108 obtenu** : 1,10 g (4,71 mmol)

Rendement : 55%

Aspect : Solide beige

F = 111°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

4,16 (2H ; CH₂ ; s) ; 7,01 (1H ; H ; dt ; J = 6,8 ; J = 1,3) ; 7,33 (1H ; H ; dt ; J = 9,0 ; J = 6,8 ; J = 1,3) ; 7,45 (1H ; H ; m) ; 7,51 (2H ; H ; m) ; 7,71 (2H ; H ; m) ; 8,07 (1H ; H ; d ; J = 7,0)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

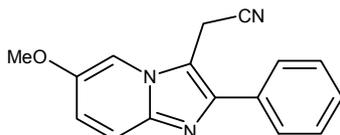
13,9 (CH₂) ; 107,9 (CN) ; 113,5 (CH) ; 115,1 (C) ; 118,1 (CH) ; 122,9 (CH) ; 125,5 (CH) ; 128,6 (2CH) ; 129,1 (2CH) ; 133,1 (C) ; 145,2 (C) ; 145,5 (C)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3084 (CH) ; 3024 (CH) ; 2252 (CN) ; 1633 (C=N) ; 1506 (C=C)

SM (spray ionique) : m/z = 234 (M+1)

Fragmentation 40eV : m/z = 207 ; 193 (M+1)

3-Cyanométhyl-6-méthoxy-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (**109**)



M = 263,30 **C₁₆H₁₃N₃O**

Mode opératoire :

307 mg (4,72 mmol ; 10 eq) de cyanure de potassium sont ajoutés à une solution de 200 mg (0,47 mmol) de iodure de 2-phényl-3-(triméthylammonium-méthyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine **107** dans 20 ml d'éthanol. Le mélange est agité pendant 20 h à 50°C. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par 100 ml CH₂Cl₂, lavé par de la soude 1N, séché sur MgSO₄ puis évaporé sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / AcOEt 7 / 3).

Produit **109 obtenu :** 68 mg (0,26 mmol)

Rendement : 55%

Aspect : Solide beige

F = 138°C

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

3,88 (3H ; **OMe** ; s) ; 4,11 (2H ; **CH₂** ; s) ; 7,09 (1H ; **H₇** ; dd ; J₇₋₈ = 9,9 ; J = 2,2) ; 7,40 (1H ; **H_{Phe}** ; m) ; 7,45-7,49 (3H ; **H₅** ; **H_{Phe}** ; m) ; 7,58 (1H ; **H₈** ; d ; J₈₋₇ = 9,9) ; 7,65 (2H ; **H_{Phe}** ; m)

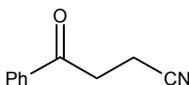
RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

14,2 (**CH₂**) ; 56,5 (**OCH₃**) ; 104,9 (**CH**) ; 108,6 (**C**) ; 115,0 (**C**) ; 118,3 (**CH**) ; 120,5 (**CH**) ; 128,4 (**CH**) ; 128,5 (2**CH**) ; 129,0 (2**CH**) ; 133,4 (**C**) ; 142,5 (**C**) ; 145,1 (**C**) ; 150,1 (**C**)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3054 (CH) ; 2922 (CH) ; 2250 (CN) ; 1644 (C=N) ; 1514 (C=C) ; 1236 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 264,5 (M+1)

4-Oxo-4-phényl-butyronitrile (**110**)



M = 159,19 C₁₀H₉NO

N° CAS : 5343-98-6

Mode opératoire :

Dans 400 ml de DMF distillés sont ajouté dans cet ordre 20 g (94,22 mmol) de benzoïne, 9,31 ml (141,3 mmol ; 1,5 eq) d'acrylonitrile et 753 mg (18,8 mmol ; 0,2 eq) de NaH 60%. La présence de l'anion est visible par la coloration instantanée de la solution en vert. Après 30 minutes d'agitation, le mélange a totalement viré au jaune, 1,23 mg (18,8 mmol ; 0,2 eq) de KCN sont alors additionnés et la suspension est chauffée à 85°C pendant 1h. Le mélange est concentré sous pression réduite, puis il est repris par 30 ml d'AcOEt et lavé par 30 ml d'une solution de NaCl saturée. Après extraction, la phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / AcOEt 9 / 1 puis 4 / 1) puis lavé par de l'éther.

Produit **110 obtenu :** 11,85 g (74,4 mmol)

Rendement : 79%

Aspect : solide blanc rosé

F = 72°C

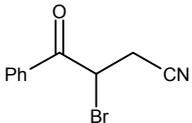
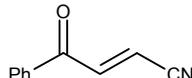
RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

2,78 (2H ; CH₂ ; t ; J = 7,3) ; 3,39 (2H ; CH₂ ; t ; J = 7,3) ; 7,51 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,60 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,96 (2H ; H_{Phe} ; m)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

11,9 (CH₂) ; 34,3 (CH₂) ; 119,3 (CN) ; 128,0 (2CH) ; 128,9 (2CH) ; 133,9 (CH) ; 135,7 (C) ; 195,4 (CO)

IR (KBr), cm⁻¹ : 2918 (CH) ; 2252 (CN) ; 1691 (CO)

3-Bromo-4-oxo-4-phényl-butyronitrile (111)  M = 238,09 C₁₀H₈BrNO	4-Oxo-4-phényl-but-2-ènenitrile (112)  M = 157,17 C₁₀H₇NO
---	---

Mode opératoire :

Une solution de 5 g (31,4 mmol) de 4-oxo-4-phényl-butyronitrile dans 500 ml d'éther est portée progressivement de 0°C au reflux tandis que 4,03 ml (78,5 mmol ; 2,5 eq) de brome sont ajoutés goutte à goutte. Après 1h30, la solution est lavée par de l'eau et séché sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / AcOEt 9 / 1). Deux produits sont isolés, tout d'abord le produit **112** (5%) résultant de l'élimination du brome suivi du produit **111** attendu.

Produit 111 obtenu : 5,07 g (21,3 mmol)

Rendement : 68%

Aspect : Produit 111 : solide jaune **F** = 51°C

Produit 112 : solide jaune **F** = 76°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

Produit 111 : 3,21 (1H ; CH₂ ; m) ; 3,23 (1H ; CH₂ ; m) ; 5,35 (1H ; CH ; dd ; J = 7,5 ; J = 6,3) ; 7,48 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,59 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,96 (2H ; H_{Phe} ; m)

Produit 112 : 6,58 (H ; CH= ; d ; J = 16,1) ; 7,54 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,67 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,81 (H ; CH= ; d ; J = 16,1) ; 7,97 (2H ; H_{Phe} ; m)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

Produit 111 : 22,8 (CH₂) ; 38,7 (CH) ; 116,8 (CN) ; 129,1 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 132,9 (C) ; 134,6 (CH) ; 190,3 (CO)

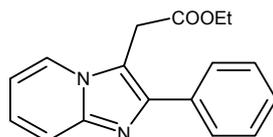
Produit 112 : 112,0 (CH) ; 116,5 (CN) ; 128,9 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 134,6 (CH) ; 135,6 (C) ; 141,8 (CH) ; 186,5 (CO)

IR (KBr), cm⁻¹ :

Produit 111 2998 (CH_{Ar}) ; 2260 (CN) ; 1677 (CO)

Produit 112 3084 (CH_{Ar}) ; 3000 (CH=) ; 2234 (CN) ; 1674 (CO) ; 1610 (C=C)

3-(Ethoxycarbonylméthyl)-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (**113**)



M = 280,33 **C₁₇H₁₆N₂O₂**

N° CAS : 196959-61-2

Mode opératoire :

1° Méthode : Dans une solution de 2 g (10,3 mmol) de 2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine **99** dans 40 ml de toluène anhydre au reflux sont additionnés par petite portion 4,3 ml (30,9 mmol ; 3 eq) de diazoacétate d'éthyle et 654 mg (10,3 mmol ; 1eq) de cuivre. Après 2h d'agitation, le solvant est évaporé, le résidu est repris par du CH₂Cl₂ puis filtré sur célite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / AcOEt 8 / 2).

Produit **113 obtenu** : 1,73 g (6,18 mmol)

Rendement : 60%

2° Méthode : Une solution de 1,80 ml (9,79 mmol ; 1,1 eq) de 3-benzoyl acrylate d'éthyle et 840 mg (8,90 mmol) de 2-aminopyridine dans 50 ml d'éthanol est portée au reflux pendant une nuit. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est repris par du CH₂Cl₂ et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / AcOEt 7 / 3).

Produit **113 obtenu** : 1,10 g (3,92 mmol)

Rendement : 40%

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

1,27 (3H ; CH₃ ; t ; J = 7,2) ; 4,03 (2H ; CH₂ ; s) ; 4,22 (2H ; CH₂ ; q ; J = 7,2) ; 6,87 (1H ; H ; t ; J = 6,9) ; 7,23 (1H ; H ; m) ; 7,36 (1H ; H ; d ; J = 7,3) ; 7,44 (2H ; H ; m) ; 7,67 (1H ; H ; d ; J = 9,1) ; 7,84 (2H ; H ; d ; J = 7,2) ; 8,13 (1H ; H ; d ; J = 6,9) ;

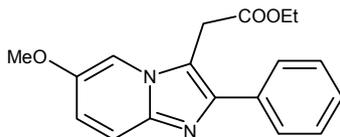
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

14,3 (CH₃) ; 30,9 (CH₂) ; 61,7 (CH₂) ; 112,6 (CH) ; 113,1 (C) ; 117,6 (CH) ; 123,8 (CH) ; 124,8 (CH) ; 128,1 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 128,8 (2CH) ; 133,9 (C) ; 144,5 (C) ; 145,0 (C) ; 169,5 (CO) ;

IR (KBr), cm⁻¹ : 2995 (CH_{Ar}) ; 1728 (CO) ; 1210 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 281,5 (M+1)

3-(Ethoxycarbonylméthyl)-6-méthoxy-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (**114**)



M = 310,36 **C₁₈H₁₈N₂O₃**

Mode opératoire :

Dans une solution de 100 mg (0,45 mmol) de 6-méthoxy-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine **101** dans 5 ml de toluène anhydre au reflux sont additionnés par petite portion 186 μ l (1,34 mmol ; 3 eq) de diazoacétate d'éthyle et 28,6 mg (0,45 mmol ; 1eq) de cuivre. Après 2h d'agitation, le solvant est évaporé, le résidu est repris par du CH₂Cl₂ puis filtré sur célite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / AcOEt 8 / 2).

Produit **114 obtenu : 55 mg (0,18 mmol)**

Rendement : 40%

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

1,28 (3H ; **CH₃** ; t ; J = 7,2) ; 3,97 (3H ; **OMe** ; s) ; 4,03 (2H ; **CH₂** ; s) ; 4,22 (2H ; **CH₂** ; q ; J = 7,2) ; 7,03 (1H ; **H** ; dd ; J = 2,5 ; J = 7,9) ; 7,34 – 7,50 (3H ; **H** ; m) ; 7,55 (1H ; **H** ; d ; J = 9,7) ; 7,67 (1H ; **H** ; d ; J = 2,2) ; 7,82 – 7,86 (2H ; **H** ; m)

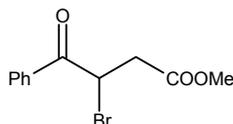
RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

14,3 (**CH₃**) ; 31,3 (**CH₂**) ; 56,3 (**OCH₃**) ; 61,7 (**CH₂**) ; 105,8 (**CH**) ; 113,9 (**C**) ; 117,9 (**CH**) ; 119,7 (**CH**) ; 127,8 (**CH**) ; 128,6 (2**CH**) ; 128,7 (2**CH**) ; 134,4 (**C**) ; 142,3 (**C**) ; 144,8 (**C**) ; 149,5 (**C**) ; 169,5 (**CO**) ;

IR (KBr), cm⁻¹ : 3010 (CH_{Ar}) ; 2973 (CH₂) ; 1743 (CO) ; 1235 (C-O) ; 1210 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 311 (M+1)

3-Bromo-4-oxo-4-phényl-butyrates de méthyle (115)



M = 271,11 **C₁₁H₁₁BrO₃**

N° CAS : 26551-48-4

Mode opératoire :

Une solution de 5 g (26,0 mmol) de 3-benzoylpropionate de méthyle dans 400 ml d'éther est portée progressivement de 0°C au reflux tandis que 3,34 ml (65 mmol ; 2,5 eq) de brome sont ajoutés goutte à goutte. Après 1h30, le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu est repris par du CH₂Cl₂, lavé par de l'eau et séché sur MgSO₄. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / AcOEt 9 / 1).

Produit 115 obtenu : 7,0 g (25,9 mmol)

Rendement : 99%

Aspect : huile jaune

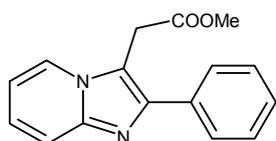
RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

3,10 (H_A ; CH₂ ; dd ; J_{A-X} = 3,8 ; J_{A-B} = 10,8) ; 3,67 (3H ; CH₃ ; s) ; 3,47 (H_B ; CH₂ ; dd ; J_{B-A} = 10,8 ; J_{B-X} = 5,5) ; 5,50 (H_X ; CH ; dd ; J_{X-B} = 5,5 ; J_{X-A} = 3,8) ; 7,46 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,58 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 8,02 (2H ; H_{Phe} ; m)

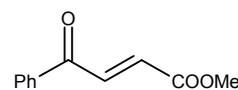
RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

38,4 (CH₂) ; 39,3 (CH) ; 52,2 (CH₃) ; 128,8 (2CH) ; 129,0 (2CH) ; 133,8 (C) ; 133,9 (CH) ; 170,8 (C) ; 192,3 (C) ;

IR (KBr), cm⁻¹ : 3060 (CH_{Ar}) ; 2958 (CH_{alk}) ; 1738 (CO) ; 1686 (CO) ; 1178 (C-O)

3-(Méthoxycarbonylméthyl)-2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine (116**)**

M = 266,30 C₁₆H₁₄N₂O₂

4-Oxo-4-phényl-but-2-énoate de méthyle (117**)**

M = 190,20 C₁₁H₁₀O₃
N° CAS : 19522-25-9

Mode opératoire :

Une solution de 400 mg (1,48 mmol) de 3-bromo-4-oxo-4-phényl-butyrates de méthyle et de 139 mg (1,48 mmol ; 1 eq) de 2-aminopyridine dans 5 ml de méthanol est portée à 130°C sous irradiation micro-onde pendant 2 h. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est repris par du CH₂Cl₂ et lavée une solution saturée de Na₂CO₃. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / AcOEt 6 / 4). Deux produits sont isolés, tout d'abord le produit **117** résultant de l'élimination du brome, suivi du produit attendu **116**.

Produit obtenu	117 : 175 mg (0,92 mmol)	116 : 100 mg (0,38 mmol)
Rendement	62%	26%

Aspect : Produit 116 : solide jaune **F** = 115°C

Produit 117 : huile jaune

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

Produit 116 : 3,75 (3H ; CH₃ ; s) ; 4,06 (2H ; CH₂ ; s) ; 6,86 (1H ; H ; t ; J = 6,8) ; 7,22 (1H ; H ; t ; J = 8,0) ; 7,37 (1H ; H ; m) ; 7,47 (2H ; H ; m) ; 7,67 (1H ; H ; d ; J = 8,8) ; 7,82 (2H ; H ; d ; J = 7,2) ; 8,09 (1H ; H ; d ; J = 6,8)

Produit 117 : 3,81 (3H ; CH₃ ; s) ; 6,85 (1H ; H ; d ; J = 15,6) ; 7,47 (2H ; H ; m) ; 7,59 (1H ; H ; m) ; 7,89 (1H ; H ; d ; J = 15,6) ; 7,95 (2H ; H ; m)

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

Produit 116 : 30,7 (CH₂) ; 52,7 (CH₃) ; 112,6 (CH) ; 112,9 (C) ; 117,7 (CH) ; 123,8 (CH) ; 124,7 (CH) ; 128,0 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 128,8 (2CH) ; 134,0 (C) ; 144,7 (C) ; 145,1 (C) ; 169,9 (C) ;

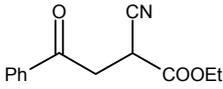
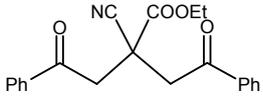
Produit 117 : 52,4 (CH₃) ; 128,8 (2CH) ; 128,9 (2CH) ; 132,0 (CH) ; 133,9 (CH) ; 136,6 (CH ; C) ; 165,9 (C) ; 189,4 (C)

IR (KBr), cm⁻¹ :

Produit 116 : 3056 (CH_{Ar}) ; 2954 (CH₂) ; 1738 (CO) ; 1682 (C=N) ; 1636 (C=C) ; 1210 (C-O) ; 1168 (C-O)

Produit 117 : 3072 (CH_{Ar}) ; 2959 (CH=) ; 1728 (CO) ; 1678 (CO) ; 1636 (C=C) ; 1440 (CH=) ; 1174 (C-O)

SM (spray ionique) : Produit 116 : m/z = 267 (M+1)

<p>2-Cyano-4-oxo-4-phényl-butyrat d'éthyle (118)</p>  <p>M = 231,25 C₁₃H₁₃NO₃ N° CAS : 22984-74-3</p>	<p>2-Cyano-4-oxo-2-(2-oxo-2-phényl-éthyl)-4-phényl-butyrat d'éthyle (119)</p>  <p>M = 349,39 C₂₁H₁₉NO₄ N° CAS : 50459-71-7</p>
---	--

Mode opératoire :

8,6 ml (80,4 mmol ; 8 eq) de cyanoacétate d'éthyle sont agités en présence de 2,78 g (20,1 mmol ; 2 eq) de K₂CO₃ pendant 30 minutes à 50°C. Le mélange est ramené à température ambiante puis une solution de 2 g (10,0 mmol) de 2-bromoacétophénone dans 40 ml d'acétone est versée goutte à goutte. Au bout d'une heure, la suspension est concentrée, reprise par de l'AcOEt, lavée par de l'eau et séché su MgSO₄. L'excès de cyanoacétate d'éthyle est séparé du produit par distillation sous vide (four à boules, 90°C). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / AcOEt 8 / 2). Deux produits sont isolés, tout d'abord le produit (118) attendu suivi du produit (119) résultant de la disubstitution.

Produit obtenu	118 : 2,03 g (8,77 mmol)	119 : 245 mg (0,70 mmol)
Rendement	88%	7%

Aspect : Produit 118 solide blanc F = 49°C
Produit 119 solide blanc F = 136°C

RMN ¹H, 250 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

Produit 118 : 1,32 (3H ; CH₃CH₂ ; t ; J = 7,2) ; 3,56 (1H ; CH₂ ; dd ; J = 18,3 ; J = 5,6) ; 3,76 (1H ; CH₂ ; dd ; J = 18,3 ; J = 6,7) ; 4,13 (1H ; CH ; dt ; J = 6,7 ; J = 5,6) ; 4,28 (2H ; CH₃CH₂ ; q ; J = 7,2) ; 7,49 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,60 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,95 (2H ; H_{Phe} ; m)

Produit 119 : 1,33 (3H ; CH₃CH₂ ; t ; J = 7,0) ; 3,90 (4H ; 2CH₂ ; s) ; 4,31 (2H ; CH₃CH₂ ; q ; J = 7,0) ; 7,46 (4H ; H_{Phe} ; m) ; 7,58 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,92 (4H ; H_{Phe} ; m)

RMN ¹³C, 62,9 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

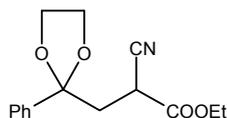
Produit 118 : 14,1 (CH₃CH₂) ; 32,0 (CH) ; 38,2 (CH₂) ; 63,4 (CH₃CH₂) ; 116,5 (C) ; 128,3 (2CH_{Phe}) ; 128,9 (2CH_{Phe}) ; 134,2 (CH_{Phe}) ; 135,4 (C) ; 165,5 (CO) ; 194,3 (CO) ;

Produit 119 : 13,9 (CH₃CH₂) ; 41,7 (C) ; 43,2 (2CH₂) ; 63,5 (CH₃CH₂) ; 118,3 (C) ; 128,2 (4CH_{Phe}) ; 128,9 (4CH_{Phe}) ; 134,1 (2CH_{Phe}) ; 135,7 (2C) ; 168,1 (CO) ; 194,6 (2CO) ;

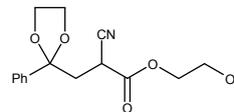
IR (KBr), cm⁻¹ :

Produit 118 3068 (CH_{Ar}) ; 2988 (CH_{alk}) ; 2938 (CH_{alk}) ; 2253 (CN) ; 1752 (OC=O) ; 1692 (PhC=O) ; 1594 (C=C) ; 1450 (CH_{alk}) ; 1212 (C-O)

Produit 119 3010 (CH_{Ar}) ; 2988 (CH_{alk}) ; 2970 (CH_{alk}) ; 2248 (CN) ; 1720 (OC=O) ; 1688 (PhC=O) ; 1597 (C=C) ; 1455 (CH_{alk}) ; 1405 (CH_{alk}) ; 1224 (C-O)

2-Cyano-3-(2-phényl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propionate d'éthyle (120)

M = 275,31 C₁₅H₁₇NO₄

2-Cyano-3-(2-phényl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propionate de 2-hydroxyéthyle (121)

M = 291,31 C₁₅H₁₇NO₅

Mode opératoire :

Dans une solution de 3 g (12,9 mmol) de 2-cyano-4-oxo-4-phényl-butyrates d'éthyle 119 dans 10 ml de benzène sont ajoutés 493 mg (2,59 mmol ; 0,2 eq) d'APTS et 14 ml (259 mmol ; 20 eq) d'éthylène glycol. L'émulsion est portée au reflux dans un montage de type Dean-Stark pendant 6h. Le mélange est ramené à température ambiante, repris par de l'AcOEt, lavé par de la saumure, séché sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / CH₂Cl₂ 6 / 4 puis CH₂Cl₂ / MeOH 96 / 4). Deux produits sont isolés, le produit 120 attendu suivi du produit de transestérification 121.

Produit obtenu	<u>120</u> : 1,3 g (4,72 mmol)	<u>121</u> : 1,3 g (4,46 mmol)
Rendement	36%	34%

Aspect : Produit 120 et Produit 121 huiles jaunes

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

Produit 120 : 1,33 (3H ; CH₃CH₂ ; t ; J = 7,2) ; 2,50 (1H ; CH₂ ; dd ; J = 14,8 ; J = 6,8) ; 2,64 (1H ; CH₂ ; dd ; J = 14,8 ; J = 6,3) ; 3,77 (3H ; CH + OCH₂ ; m) ; 4,10 (2H ; OCH₂ ; m) ; 4,27 (1H ; CH₃CH₂ ; t ; J = 7,2) ; 7,34 (3H ; H_{Phe} ; m) ; 7,45 (2H ; H_{Phe} ; m)

Produit 121 : 2,51 (1H ; CH₂ ; dd ; J = 15,0 ; J = 6,2) ; 2,64 (1H ; CH₂ ; dd ; J = 15,0 ; J = 6,6) ; 3,74 (2H ; OCH₂ ; m) ; 3,82 (3H ; CH + CH₂OH ; m) ; 4,05 (2H ; OCH₂ ; m) ; 4,30 (2H ; COOCH₂ ; m) ; 7,33 (3H ; H_{Phe} ; m) ; 7,42 (2H ; H_{Phe} ; m)

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

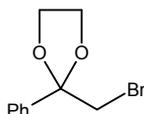
Produit 120 : 14,1 (CH₃CH₂) ; 32,6 (CH) ; 39,5 (CH₂) ; 62,9 (CH₃CH₂) ; 64,7 (OCH₂) ; 64,8 (OCH₂) ; 108,2 (C(OCH₂)₂) ; 116,9 (CN) ; 125,6 (CH_{Phe}) ; 128,6 (2CH_{Phe}) ; 128,7 (2CH_{Phe}) ; 141,1 (C_{Phe}) ; 166,1 (COO)

Produit 121 : 32,6 (CH) ; 39,2 (CH₂) ; 60,3 (CH₂OH) ; 64,6 (OCH₂) ; 64,7 (OCH₂) ; 68,0 (COOCH₂) ; 108,1 (C(OCH₂)₂) ; 116,7 (CN) ; 125,4 (CH_{Phe}) ; 128,5 (2CH_{Phe}) ; 128,7 (2CH_{Phe}) ; 140,7 (C_{Phe}) ; 166,2 (COO)

IR (KBr), cm⁻¹ :

Produit 120 : 2958 (CH_{Ar}) ; 2992 (CH_{alk}) ; 2254 (CN) ; 1742 (OC=O) ; 1594 (C=C) ; 1212 (C-O) ; 1036 (C-O)

2-Bromométhyl-2-phényl-[1,3]dioxolane (**122**)



M = 243,10 **C₁₀H₁₁BrO₂**

N° CAS : 34718-21-1

Mode opératoire :

Dans une solution de 5 g (25,1 mmol) de 2-bromoacétophénone dans 50 ml de toluène sont ajoutés de 4,07 ml (75,3 mmol ; 3 eq) d'éthylène glycol et 956 mg (5,02 mmol ; 0,2 eq) d'APTS. L'émulsion est portée au reflux dans un montage de type Dean-Stark pendant une nuit. Le mélange est ramené à température ambiante, lavé par de la saumure, séché sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'heptane et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / CH₂Cl₂ 6 / 4).

Produit 122 obtenu : 5,1 g (20,9 mmol)

Rendement : 84%

Aspect : solide blanc

F = 57°C

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

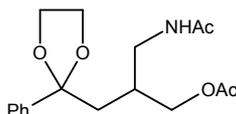
3,67 (2H ; CH₂ ; s) ; 3,89 (2H ; CH₂ ; m) ; 4,92 (2H ; CH₂ ; m) ; 7,36 (3H ; H_{Phe} ; m) ; 7,51 (2H ; H_{Phe} ; m)

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

38,4 (CH₂Br) ; 65,9 (2OCH₂) ; 107,3 (C(OCH₂)₂) ; 126,1 (2CH_{Phe}) ; 128,4 (2CH_{Phe}) ; 128,9 (CH_{Phe}) ; 139,8 (C_{Phe}) ;

IR (KBr), cm⁻¹ : 3016 (CH_{Ar}) ; 2962 (CH_{alk}) ; 2886 (OCH) ; 1490 (C=C) ; 1447 (C=C) ; 1224 (C-O) ; 1169 (C-O)

Acétate de 2-(acétamido-méthyl)-3-(2-phényl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propyle (123)



M = 321,38 C₁₇H₂₃NO₅

Mode opératoire :

1, 67 g (43,9 mmol ; 10 eq) de LiAlH₄ sont ajoutés par portion pendant 6h à une solution de 1,2 g (4,39 mmol) de 2-cyano-3-(2-phényl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propionate d'éthyle **120** dans 60 ml de THF distillé. La suspension est placée à 0°C et neutralisée par ajout de 20 ml d'AcOEt et de 5 ml d'eau. Le mélange est filtré sur célite puis évaporé sous pression réduite sans dépasser 60°C. Le résidu obtenu est placé dans 60 ml de pyridine en présence de 2,08 ml (21,9 mmol ; 5 eq) d'anhydride acétique et agité à 70°C pendant une nuit. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est repris par du CH₂Cl₂ puis lavé par une solution saturée de Na₂CO₃. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 96 / 4).

Produit **123 obtenu :** 1,1 g (3,42 mmol)

Rendement : 78%

Aspect : huile jaune

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

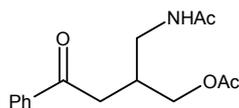
1,86 (1H ; CH₂ ; dd ; J = 14,9 ; J = 5,6) ; 1,94 (3H ; NHAc ; s) ; 1,96 (1H ; CH₂ ; m) ; 2,00 (3H ; OAc ; s) ; 2,08 (1H ; CH ; m) ; 3,17 (1H ; CH₂NHAc ; m) ; 3,32 (1H ; CH₂NHAc ; m) ; 3,74 (2H ; OCH₂ ; m) ; 3,98 (1H ; CH₂OAc ; dd ; J = 11,2 ; J = 6,4) ; 4,02 (2H ; OCH₂ ; m) ; 4,09 (1H ; CH₂OAc ; dd ; J = 11,2 ; J = 4,6) ; 6,34 (1H ; NH ; s) ; 7,31 (3H ; H_{Phe} ; m) ; 7,43 (2H ; H_{Phe} ; m)

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

20,9 (CH₃COO) ; 23,2 (CH₃CONH) ; 33,4 (CH) ; 39,5 (CH₂) ; 41,2 (CH₂NHAc) ; 64,3 (OCH₂) ; 64,4 (OCH₂) ; 65,9 (CH₂OAc) ; 109,8 (C(OCH₂)₂) ; 125,5 (2CH_{Phe}) ; 128,1 (2CH_{Phe}) ; 128,3 (CH_{Phe}) ; 142,1 (C_{Phe}) ; 170,3 (NHCO) ; 171,2 (OCO)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3312 (NH) ; 3084 (CH_{Ar}) ; 2954 (CH_{alk}) ; 2888 (OCH) ; 1734 (OC=O) ; 1658 (NC=O) ; 1557 (NH) ; 1444 (C=C) ; 1244 (OC-O)

Acétate de 2-(acétamido-méthyl)-4-oxo-4-phényl-butyle (124)



$$M = 277,32 \quad C_{15}H_{19}NO_4$$

Mode opératoire :

44 mg (0,230 mmol ; 0,1 eq) d'APTS sont ajoutés à une solution de 740 mg (2,30 mmol) d'acétate de 2-(acétamido-méthyl)-3-(2-phényl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propyle 123 dans 75 ml d'acétone placée au reflux. Après 8h, le résidu est repris par du CH₂Cl₂ puis lavé par une solution saturée de Na₂CO₃. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 98 / 2).

Produit 124 obtenu : 410 mg (1,48 mmol)

Rendement : 65%

Aspect : huile jaune

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

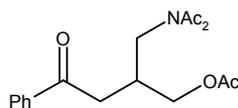
1,86 (3H ; NHAc ; s) ; 1,93 (3H ; OAc ; s) ; 2,60 (1H ; CH ; m) ; 2,95 (1H ; CH₂ ; dd ; J = 17,8 ; J = 6,1) ; 3,00 (1H ; CH₂ ; dd ; J = 17,8 ; J = 6,4) ; 3,26 (2H ; CH₂NHAc ; m) ; 4,05 (2H ; CH₂OAc ; d ; J = 5,6) ; 6,62 (1H ; NH ; t ; J = 5,4) ; 7,39 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,48 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,85 (2H ; H_{Phe} ; m)

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

20,7 (CH₃COO) ; 23,0 (CH₃CONH) ; 34,4 (CH) ; 38,1 (CH₂) ; 40,4 (CH₂NHAc) ; 64,9 (CH₂OAc) ; 127,9 (2CH_{Phe}) ; 128,6 (2CH_{Phe}) ; 133,2 (CH_{Phe}) ; 136,7 (C_{Phe}) ; 170,3 (NHCO) ; 171,2 (OCO) ; 198,7 (CO)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3286 (NH) ; 3076 (CH_{Ar}) ; 2934 (CH_{alk}) ; 1740 (OC=O) ; 1670 (C=O) ; 1660 (NC=O) ; 1557 (NH) ; 1456 (C=C) ; 1239 (OC-O)

Acétate de 2-[(diacétylamino)-méthyl]-4-oxo-4-phényl-butyle (**125**)



M = 319,36 **C₁₇H₂₁NO₅**

Mode opératoire :

Une solution de 300 mg (1,08 mmol) d'acétate de 2-(acétamido-méthyl)-4-oxo-4-phényl-butyle **124** et 931 μ l (5,40 mmol ; 5 eq) de DIEA dans 10 ml d'anhydride acétique est agité pendant 8h à 110°C puis est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par du CH₂Cl₂, lavé par une solution saturée de Na₂CO₃, séché sur MgSO₄ puis évaporé. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 98 / 2). Deux produits sont isolés, d'une part le produit **125** et d'autre part le produit de départ **124**.

Produit obtenu	125 : 100 mg (0,31 mmol)	124 : 200 mg (0,72 mmol)
Rendement	30%	66%

Aspect : huile jaune

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

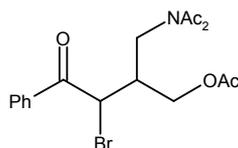
1,97 (3H ; OAc ; s) ; 2,37 (6H ; NAc₂ ; s) ; 2,74 (1H ; CH ; m) ; 3,01 (2H ; CH₂ ; m) ; 3,79 (2H ; CH₂NAc₂ ; m) ; 4,00 (2H ; CH₂OAc ; d ; J = 5,6) ; 7,39 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,50 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,86 (2H ; H_{Phe} ; m)

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

20,8 (CH₃COO) ; 26,2 (N(COCH₃)₂) ; 34,3 (CH) ; 38,4 (CH₂) ; 45,3 (CH₂NAc₂) ; 65,0 (CH₂OAc) ; 127,9 (2CH_{Phe}) ; 128,7 (2CH_{Phe}) ; 133,4 (CH_{Phe}) ; 136,5 (C_{Phe}) ; 170,6 (OCO) ; 173,7 (2NCO) ; 198,1 (CO)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3056 (CH_{Ar}) ; 2954 (CH_{alk}) ; 1739 (OC=O) ; 1682 (C=O) ; 1675 (NC=O) ; 1370 (C=C) ; 1234 (OC-O)

Acétate de 3-bromo-2-[(diacétylamino)-méthyl]-4-oxo-4-phényl-butyle (126)



$$M = 398,26 \quad C_{17}H_{20}BrNO_5$$

Mode opératoire :

Une solution de 120 mg (0,376 mmol) de acétate de 2-[(diacétylamino)-méthyl]-4-oxo-4-phényl-butyle 125 dans 40 ml d'éther est portée progressivement au reflux tandis que 80 μ l (1,51 mmol ; 4 eq) de brome sont ajoutés goutte à goutte. Après 1h, la solution est reprise par de l'AcOEt et lavée par une solution saturée de Na_2CO_3 et et séché sur $MgSO_4$. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 / MeOH 98 / 2).

Produit 126 obtenu : 115 mg (0,289 mmol) sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères

Rendement : 77%

Aspect : huile jaune peu stable, se dégrade en quelques jours

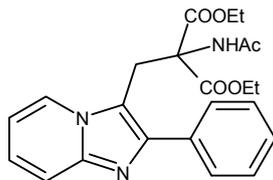
RMN 1H , 400 MHz ($CDCl_3$) δ_{ppm}

2,00 (3H ; OAc ; s) ; 2,09 (3H ; OAc ; s) ; 2,34 (6H ; NAc₂ ; s) ; 2,43 (6H ; NAc₂ ; s) ; 2,71 (1H ; CH ; m) ; 2,99 (1H ; CH ; m) ; 3,93 (1H ; CH₂NAc₂ ; dd ; J = 14,8 ; J = 7,2) ; 4,00 (1H ; CH₂NAc₂ ; dd ; J = 14,8 ; J = 7,6) ; 4,04 (1H ; CH₂NAc₂ ; dd ; J = 15,0 ; J = 5,6) ; 4,15 (1H ; CH₂NAc₂ ; dd ; J = 15,0 ; J = 8,8) ; 4,18 (1H ; CH₂OAc ; dd ; J = 11,6 ; J = 5,6) ; 4,25 (1H ; CH₂OAc ; dd ; J = 11,6 ; J = 5,4) ; 4,32 (1H ; CH₂OAc ; dd ; J = 11,7 ; J = 5,6) ; 4,42 (1H ; CH₂OAc ; dd ; J = 11,7 ; J = 5,8) ; 5,41 (H ; CHBr ; d ; J = 8,4) ; 5,45 (H ; CHBr ; d ; J = 5,6) ; 7,49 (4H ; H_{Phe} ; m) ; 7,62 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,96 (4H ; H_{Phe} ; m)

RMN ^{13}C , 100 MHz ($CDCl_3$) δ_{ppm}

20,8 (CH₃COO) ; 20,9 (CH₃COO) ; 26,3 (N(COCH₃)₂) ; 26,4 (N(COCH₃)₂) ; 39,9 (CH) ; 41,1 (CH) ; 44,4 (CH₂NAc₂) ; 44,5 (CH₂NAc₂) ; 47,1 (CHBr) ; 48,1 (CHBr) ; 63,2 (CH₂OAc) ; 64,4 (CH₂OAc) ; 128,9 (2CH_{Phe}) ; 129,0 (2CH_{Phe}) ; 129,05 (2CH_{Phe}) ; 129,1 (2CH_{Phe}) ; 133,9 (C_{Phe}) ; 134,0 (C_{Phe}) ; 134,2 (CH_{Phe}) ; 170,4 (OCO) ; 170,7 (OCO) ; 173,7 (2NCO) ; 173,8 (2NCO) ; 191,9 (CO) ; 192,3 (CO)

3-[2-Acétamido-2,2-di-(éthoxycarbonyl)-éthyl]-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (**127**)



M = 423,47 **C₂₃H₂₅N₃O₅**

Mode opératoire :

Une suspension de 562 mg (4,07 mmol ; 2 eq) de K₂CO₃ et de 1,77 g (8,14 mmol ; 4 eq) d'acétamidomalonate d'éthyle dans 50 ml d'acétone est agitée à 50°C pendant 30 minutes puis 800 mg (2,03 mmol) de iodure de 2-phényl-3-(triméthylamonium-méthyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine **106** sont ajoutés. Le mélange est porté à reflux pendant deux jours. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est repris par de l'AcOEt, lavé deux fois par de la soude 2N à 0°C, rincé par de la saumure, séchée sur MgSO₄ puis évaporé. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole / AcOEt 5 / 5).

Produit **127 obtenu :** 474 mg (1,12 mmol)

Rendement : 55%

Aspect : solide jaune

F = 83°C

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

1,07 (6H ; CH₂CH₃ ; t ; J = 7,2) ; 1,65 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,57 (2H ; CH₂CH₃ ; m) ; 3,97 (2H ; CH₂CH₃ ; m) ; 4,32 (2H ; CH₂ ; s) ; 6,46 (H ; NH ; s) ; 6,76 (1H ; H ; dt ; J = 6,9 ; J = 1,3) ; 7,15 (1H ; H ; ddd ; J = 6,9 ; J = 0,8 ; J = 8,8) ; 7,32 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,43 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,58 (1H ; H ; d ; J = 8,8) ; 7,70 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 8,08 (1H ; H ; d ; J = 6,9)

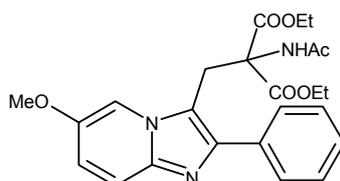
RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

13,9 (2CH₂CH₃) ; 22,8 (COCH₃) ; 26,7 (CH₂) ; 62,7 (2CH₂CH₃) ; 65,9 (C) ; 111,9 (CH) ; 114,1 (C) ; 117,8 (CH) ; 124,0 (CH) ; 124,3 (CH) ; 127,8 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,1 (2CH) ; 135,1 (C) ; 145,2 (C) ; 145,4 (C) ; 167,1 (2COOEt) ; 170,3 (COCH₃)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3370 (NHAc) ; 2986 (CH_{alk}) ; 1740 (OC=O) ; 1676 (NC=O) ; 1502 (C=C) ; 1204 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 424 (M+1)

3-[2-Acétamido-2,2-di-(éthoxycarbonyl)-éthyl]-6-méthoxy-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (128**)**



M = 453,50 **C₂₄H₂₇N₃O₆**

Mode opératoire :

Une suspension de 281 mg (2,04 mmol ; 2 eq) de K₂CO₃ et de 883 mg (4,06 mmol ; 4 eq) d'acétamidomalonate d'éthyle dans 40 ml d'acétone est agitée à 50°C pendant 30 minutes puis 430 mg (1,02 mmol) iodure de 6-méthoxy-2-phényl-3-(triméthylamonium-méthyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine **106** sont ajoutés. Le mélange est porté à reflux pendant deux jours. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est repris par de l'AcOEt, lavé deux fois par de la soude 2N à 0°C, rincé par de la saumure, séchée sur MgSO₄ puis évaporé. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 98 / 2).

Produit **128 obtenu :** 260 mg (0,57 mmol)

Rendement : 56%

Aspect : huile orange

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

1,04 (6H ; CH₂CH₃ ; t ; J = 7,1) ; 1,69 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,47 (2H ; CH₂CH₃ ; m) ; 3,80 (3H ; OMe ; s) ; 3,92 (2H ; CH₂CH₃ ; m) ; 4,27 (2H ; CH₂ ; s) ; 6,54 (H ; NH ; s) ; 6,92 (1H ; H₇ ; dt ; J = 9,9 ; J = 2,2) ; 7,28 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,39 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,44 (1H ; H₈ ; d ; J = 9,9) ; 7,63 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,65 (1H ; H₅ ; d ; J = 2,2)

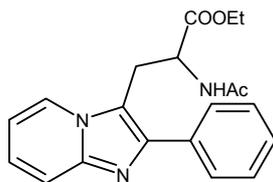
RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

13,8 (2CH₂CH₃) ; 23,0 (COCH₃) ; 26,8 (CH₂) ; 56,2 (OMe) ; 62,6 (2CH₂CH₃) ; 65,6 (C) ; 105,8 (CH) ; 114,8 (C) ; 117,8 (CH) ; 119,6 (CH) ; 127,6 (CH) ; 128,5 (2CH) ; 128,9 (2CH) ; 135,1 (C) ; 142,4 (C) ; 144,9 (C) ; 148,9 (C) ; 167,0 (2COOEt) ; 170,6 (COCH₃)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3404 (NHAc) ; 2980 (CH_{alk}) ; 1742 (OC=O) ; 1678 (NC=O) ; 1515 (C=C) ; 1236 (C-O) ; 1020 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 454 (M+1)

3-(2-Acétamido-2-éthoxycarbonyléthyl)-2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine (**129**)



M = 351,41 **C₂₀H₂₁N₃O₃**

Mode opératoire :

Une solution de 200 mg (0,47 mmol) de 3-[2-acétamido-2,2-di-(éthoxycarbonyl)-éthyl]-2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine **127**, 82 mg (0,94 mmol ; 2 eq) de LiBr et 200 µl d'eau dans 5 ml de DMF est agitée à 150°C pendant 6h. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris par de l'AcOEt, lavé par de la saumure, séché sur MgSO₄. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 97 / 3).

Produit **129 obtenu :** 150 mg (0,43 mmol)

Rendement : 90%

Aspect : huile jaune

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

0,93 (3H ; CH₂CH₃ ; t ; J = 7,1) ; 1,79 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,53 (1H ; CH_{2A}CH₃ ; dq ; J = 7,1 ; J = 0,8 ; J_{A-B} = 10,7) ; 3,67 (2H ; CH₂ ; d ; J = 7,0) ; 3,88 (1H ; CH_{2B}CH₃ ; dq ; J = 7,1 ; J = 0,8 ; J_{B-A} = 10,7) ; 4,77 (1H ; CH ; dd ; J = 7,0 ; J = 6,8) ; 6,24 (H ; NH ; d ; J = 6,8) ; 6,83 (1H ; H ; m) ; 7,17 (1H ; H ; m) ; 7,32 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,41 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,59 (1H ; H ; d ; J = 9,3) ; 7,70 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 8,27 (1H ; H ; d ; J = 7,0) ;

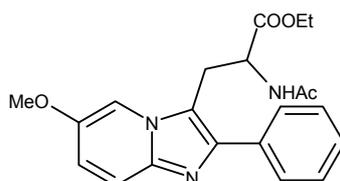
RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

13,6 (CH₂CH₃) ; 22,7 (COCH₃) ; 26,7 (CH₂) ; 50,9 (CH) ; 61,8 (CH₂CH₃) ; 112,2 (CH) ; 115,2 (C) ; 117,3 (CH) ; 123,7 (CH) ; 124,3 (CH) ; 127,6 (CH) ; 128,2 (2CH) ; 128,6 (2CH) ; 134,5 (C) ; 143,9 (C) ; 144,8 (C) ; 170,1 (COCH₃) ; 170,9 (COOEt)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3350 (NHAc) ; 3040 (CH_{Ar}) ; 2940 (CH_{alk}) ; 2890 (CH_{alk}) ; 1760 (OC=O) ; 1670 (NC=O) ; 1510 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 352,5 (M+1)

**3-(2-Acétamido-2-éthoxycarbonyléthyl)-6-méthoxy-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine
(130)**



M = 381,44 C₂₁H₂₃N₃O₄

Mode opératoire :

Une solution de 270 mg (0,60 mmol) de 3-[2-Acétamido-2,2-di-(éthoxycarbonyl)-éthyl]-6-méthoxy-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine **128**, 103 mg (1,20 mmol ; 2 eq) de LiBr et 200 µl d'eau dans 10 ml de DMF est agitée à 150°C pendant 6h. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris par de l'AcOEt, lavé par de la saumure, séché sur MgSO₄. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 97 / 3).

Produit **130 obtenu :** 150 mg (0,39 mmol)

Rendement : 66%

Aspect : huile jaune

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

0,90 (3H ; CH₂CH₃ ; t ; J = 7,1) ; 1,90 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,52 (1H ; CH_{2A}CH₃ ; m) ; 3,65 (2H ; CH₂ ; d ; J = 6,9) ; 3,88 (1H ; CH_{2B}CH₃ ; m) ; 3,92 (3H ; OCH₃ ; s) ; 4,78 (1H ; CH ; dd ; J = 6,9 ; J = 6,8) ; 6,45 (1H ; NH ; d ; J = 6,8) ; 7,01 (1H ; H ; dd ; J = 2,0 ; J = 10,0) ; 7,31 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,41 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,50 (1H ; H ; d ; J = 10,0) ; 7,60 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 8,04 (1H ; H ; d ; J = 2,0)

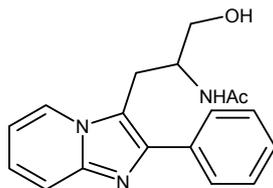
RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃) δ_{ppm}

13,6 (CH₂CH₃) ; 22,9 (COCH₃) ; 27,5 (CH₂) ; 50,4 (CH) ; 56,3 (OMe) ; 62,0 (CH₂CH₃) ; 105,8 (CH) ; 116,2 (C) ; 117,6 (CH) ; 119,6 (CH) ; 127,5 (CH) ; 127,9 (2CH) ; 128,6 (2CH) ; 134,7 (C) ; 141,9 (C) ; 143,8 (C) ; 149,5 (C) ; 170,1 (COCH₃) ; 171,2 (COOEt)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3370 (NHAc) ; 3060 (CH_{Ar}) ; 2930 (CH_{alk}) ; 2860 (CH_{alk}) ; 1746 (OC=O) ; 1662 (NC=O) ; 1524 (C=N) ; 1234 (C-O) ; 1032 (C-O)

SM (spray ionique) : m/z = 382,5 (M+1)

3-(2-acétamido-3-hydroxypropyl)-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (**131**)



M = 309,37 C₁₈H₁₉N₃O₂

Mode opératoire :

100 mg (2,65 mmol ; 3eq) de NaBH₄ sont ajoutés à une solution de 310 mg (0,88 mmol) de 3-(2-acétamido-2-éthoxycarbonyléthyl)-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine **129** dans 30 ml d'éthanol placé à 0°C. La solution est agitée 6h à température ambiante puis évaporée sous pression réduite et reprise par 50 ml d'AcOEt. La phase organique est lavée par 2 ml de solution saturée de Na₂CO₃, séchée sur MgSO₄ puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 97 / 3).

Produit **131 obtenu : 206 mg (0,67 mmol)**

Rendement : 76%

Aspect : solide blanc

F = 175°C

RMN ¹H, 400 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

1,71 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,20 (1H ; CH₂ ; dd ; J = 15,2 ; J = 6,8) ; 3,38 (3H ; CH₂ + CH₂OH ; m) ; 4,08 (1H ; CH ; m) ; 5,03 (1H ; OH ; sl) ; 6,94 (1H ; H ; t ; J = 6,2) ; 7,25 (1H ; H ; t ; J = 7,4) ; 7,34 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,46 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,57 (1H ; H ; d ; J = 8,8) ; 7,92 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,97 (H ; NH ; d ; J = 8,5) ; 8,66 (1H ; H ; d ; J = 6,9)

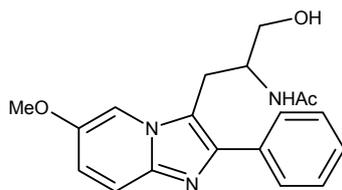
RMN ¹³C, 100 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

22,6 (COCH₃) ; 25,6 (CH₂) ; 50,4 (CH) ; 62,2 (CH₂OH) ; 111,9 (CH) ; 116,7 (CH) ; 118,5 (C) ; 124,2 (CH) ; 124,8 (CH) ; 127,3 (CH) ; 127,8 (2CH) ; 128,4 (2CH) ; 134,8 (C) ; 141,9 (C) ; 143,7 (C) ; 169,3 (COCH₃)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3610 (OH) ; 3270 (NHAc) ; 3060 (CH_{Ar}) ; 2930 (CH_{alk}) ; 2862 (CH_{alk}) ; 1651 (NC=O) ; 1548 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 310 (M+1)

3-(2-acétamido-3-hydroxypropyl)-6-méthoxy-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (**132**)



M = 339,40 C₁₉H₂₁N₃O₃

Mode opératoire :

36 mg (0,94 mmol ; 3eq) de NaBH₄ sont ajoutés à une solution de 120 mg (0,32 mmol) de 3-(2-acétamido-2-éthoxycarbonyléthyl)-6-méthoxy-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine **130** dans 10 ml d'éthanol placé à 0°C. La solution est agitée 6h à température ambiante puis évaporée sous pression réduite et reprise par 50 ml d'AcOEt. La phase organique est lavée par 2 ml de solution saturée de Na₂CO₃, séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dépos solide, éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 96 / 4) et lavé par du CH₂Cl₂.

Produit **132 obtenu :** 95 mg (0,28 mmol)

Rendement : 89%

Aspect : solide blanc

F = 195°C

RMN ¹H, 400 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

1,80 (3H ; COCH₃ ; s) ; 3,16 (1H ; CH₂ ; dd ; J = 15,1 ; J = 5,3) ; 3,36 (3H ; CH₂ + CH₂OH ; m) ; 3,89 (3H ; OMe ; s) ; 4,00 (1H ; CH ; m) ; 5,23 (1H ; OH ; sl) ; 7,03 (1H ; H ; dd ; J = 9,7 ; J = 1,3) ; 7,31 (1H ; H_{Phe} ; m) ; 7,41 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 7,48 (1H ; H ; d ; J = 9,7) ; 7,91 (2H ; H_{Phe} ; m) ; 8,37 (H ; NH ; d ; J = 7,5) ; 8,48 (1H ; H ; d ; J = 1,3)

RMN ¹³C, 100 MHz (DMSO-d₆) δ_{ppm}

22,6 (COCH₃) ; 25,7 (CH₂) ; 50,2 (CH) ; 56,3 (OMe) ; 61,6 (CH₂OH) ; 106,9 (CH) ; 116,9 (CH) ; 118,9 (C) ; 119,0 (CH) ; 126,9 (CH) ; 127,5 (2CH) ; 128,4 (2CH) ; 134,9 (C) ; 140,8 (C) ; 141,8 (C) ; 148,5 (C) ; 169,6 (COCH₃)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3610 (OH) ; 3274 (NHAc) ; 3072 (CH_{Ar}) ; 2930 (CH_{alk}) ; 2862 (CH_{alk}) ; 1660 (NC=O) ; 1539 (C=N)

SM (spray ionique) : m/z = 340 (M+1)

Références Bibliographiques

1. Bern, H.A. et Lederis, K., "A reference preparation for the study of active substances in the caudal neurosecretory system of teleosts". *J. Endocrinol.*, **1969**, *45*, Suppl:xi-xii.
2. Douglas, S.A. et Ohlstein, E.H., "Human urotensin-II, the most potent mammalian vasoconstrictor identified to date, as a therapeutic target for the management of cardiovascular disease". *Trends Cardiovasc. Med.*, **2000**, *10*, 229-37.
3. Pearson, D., Shively, J.E., Clark, B.R., Geschwind, H., Barkley, M., Nishioka, R.S. et Bern, H.A., "Urotensin II: a somatostatin-like peptide in the caudal neurosecretory system of fishes". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **1980**, *77*, 5021-4.
4. Kinney, W.A., Almond Jr, H.R., Qi, J., Smith, C.E., Santulli, R.J., de Garavilla, L., Andrade-Gordon, P., Cho, D.S., Everson, A.M., Feinstein, M.A., Leung, P.A. et Maryanoff, B.E., "Structure-function analysis of urotensin II and its use in the construction of a ligand-receptor working model". *Angew. Chem., Intl. Ed. Engl.*, **2002**, *41*, 2940-4.
5. Mori, M., Sugo, T., Abe, M., Shimomura, Y., Kurihara, M., Kitada, C., Kikuchi, K., Shintani, Y., Kurokawa, T., Onda, H., Nishimura, O. et Fujino, M., "Urotensin II is the endogenous ligand of a G-protein-coupled orphan receptor, SENR (GPR14)". *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1999**, *265*, 123-9.
6. Coulouarn, Y., Jegou, S., Tostivint, H., Vaudry, H. et Lihrmann, I., "Cloning, sequence analysis and tissue distribution of the mouse and rat urotensin II precursors". *FEBS Lett.*, **1999**, *457*, 28-32.
7. Elshourbagy, N.A., Douglas, S.A., Shabon, U., Harrison, S., Duddy, G., Sechler, J.L., Ao, Z., Maleeff, B.E., Naselsky, D., Disa, J. et Aiyar, N.V., "Molecular and pharmacological characterization of genes encoding urotensin-II peptides and their cognate G-protein-coupled receptors from the mouse and monkey". *Br. J. Pharmacol.*, **2002**, *136*, 9-22.
8. Sugo, T., Murakami, Y., Shimomura, Y., Harada, M., Abe, M., Ishibashi, Y., Kitada, C., Miyajima, N., Suzuki, N., Mori, M. et Fujino, M., "Identification of urotensin II-related peptide as the urotensin II-immunoreactive molecule in the rat brain". *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2003**, *310*, 860-8.
9. Chatenet, D., Dubessy, C., Leprince, J., Boullaran, C., Carlier, L., Segalas-Milazzo, I., Guilhaudis, L., Oulyadi, H., Davoust, D., Scalbert, E., Pfeiffer, B., Renard, P., Tonon, M.C., Lihrmann, I., Pacaud, P. et Vaudry, H., "Structure-activity relationships and structural conformation of a novel urotensin II-related peptide". *Peptides*, **2004**, *25*, 1819-30.
10. Coulouarn, Y., Lihrmann, I., Jegou, S., Anouar, Y., Tostivint, H., Beauvillain, J.C., Conlon, J.M., Bern, H.A. et Vaudry, H., "Cloning of the cDNA encoding the urotensin II precursor in frog and human reveals intense expression of the urotensin II gene in motoneurons of the spinal cord". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **1998**, *95*, 15803-8.
11. Ames, R.S., Sarau, H.M., Chambers, J.K., Willette, R.N., Aiyar, N.V., Romanic, A.M., Loudon, C.S., Foley, J.J., Sauermeier, C.F., Coatney, R.W., Ao, Z., Disa, J., Holmes, S.D., Stadel, J.M., Martin, J.D., Liu, W.S., Glover, G.I., Wilson, S., McNulty, D.E., Ellis, C.E., Elshourbagy, N.A., Shabon, U., Trill, J.J., Hay, D.W., Ohlstein, E.H., Bergsma, D.J. et Douglas, S.A., "Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14". *Nature*, **1999**, *401*, 282-6.
12. Tal, M., Ammar, D.A., Karpuj, M., Krizhanovsky, V., Naim, M. et Thompson, D.A., "A novel putative neuropeptide receptor expressed in neural tissue, including sensory epithelia". *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1995**, *209*, 752-9.
13. Marchese, A., Heiber, M., Nguyen, T., Heng, H.H., Saldivia, V.R., Cheng, R., Murphy, P.M., Tsui, L.C., Shi, X. et Gregor, P., "Cloning and chromosomal mapping of three novel genes, GPR9, GPR10, and GPR14, encoding receptors related to interleukin 8, neuropeptide Y, and somatostatin receptors". *Genomics*, **1995**, *29*, 335-44.

14. Liu, Q., Pong, S.S., Zeng, Z., Zhang, Q., Howard, A.D., Williams, D.L., Jr., Davidoff, M., Wang, R., Austin, C.P., McDonald, T.P., Bai, C., George, S.R., Evans, J.F. et Caskey, C.T., "Identification of urotensin II as the endogenous ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPR14". *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1999**, *266*, 174-8.
15. Nothacker, H.-P., Wang, Z., McNeill, A.M., Saito, Y., Merten, S., O'Dowd, B., Duckles, S.P. et Civelli, O., "Identification of the natural ligand of an orphan G-protein-coupled receptor involved in the regulation of vasoconstriction". *Nat. Cell. Biol.*, **1999**, *1*, 383-5.
16. Stadel, J.M., Wilson, S. et Bergsma, D.J., "Orphan G protein-coupled receptors: a neglected opportunity for pioneer drug discovery". *Trends Pharmacol. Sci.*, **1997**, *18*, 430-7.
17. Maguire, J.J., Kuc, R.E. et Davenport, A.P., "Orphan-receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1". *Br. J. Pharmacol.*, **2000**, *131*, 441-6.
18. Tzanidis, A., Hannan, R.D., Thomas, W.G., Onan, D., Autelitano, D.J., See, F., Kelly, D.J., Gilbert, R.E. et Krum, H., "Direct actions of urotensin II on the heart: implications for cardiac fibrosis and hypertrophy". *Circ. Res.*, **2003**, *93*, 246-53.
19. Saetrum Opgaard, O., Nothacker, H., Ehlert, F.J. et Krause, D.N., "Human urotensin II mediates vasoconstriction via an increase in inositol phosphates". *Eur. J. Pharmacol.*, **2000**, *406*, 265-71.
20. Gibson, A., "Complex effects of Gillichthys urotensin II on rat aortic strips". *Br. J. Pharmacol.*, **1987**, *91*, 205-12.
21. Tasaki, K., Hori, M., Ozaki, H., Karaki, H. et Wakabayashi, I., "Mechanism of human urotensin II-induced contraction in rat aorta". *J. Pharmacol. Sci.*, **2004**, *94*, 376-83.
22. Gibson, A., Conyers, S. et Bern, H.A., "The influence of urotensin II on calcium flux in rat aorta". *J. Pharm. Pharmacol.*, **1988**, *40*, 893-5.
23. Sauzeau, V., Le Mellionnec, E., Bertoglio, J., Scalbert, E., Pacaud, P. et Loirand, G., "Human urotensin II-induced contraction and arterial smooth muscle cell proliferation are mediated by RhoA and Rho-kinase". *Circ. Res.*, **2001**, *88*, 1102-4.
24. Bottrill, F.E., Douglas, S.A., Hiley, C.R. et White, R., "Human urotensin-II is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries". *Br. J. Pharmacol.*, **2000**, *130*, 1865-70.
25. MacLean, M.R., Alexander, D., Stirrat, A., Gallagher, M., Douglas, S.A., Ohlstein, E.H., Morecroft, I. et Polland, K., "Contractile responses to human urotensin-II in rat and human pulmonary arteries: effect of endothelial factors and chronic hypoxia in the rat". *Br. J. Pharmacol.*, **2000**, *130*, 201-4.
26. Katano, Y., Ishihata, A., Aita, T., Ogaki, T. et Horie, T., "Vasodilator effect of urotensin II, one of the most potent vasoconstricting factors, on rat coronary arteries". *Eur. J. Pharmacol.*, **2000**, *402*, R5-7.
27. Stirrat, A., Gallagher, M., Douglas, S.A., Ohlstein, E.H., Berry, C., Kirk, A., Richardson, M. et MacLean, M.R., "Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries". *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, **2001**, *280*, H925-8.
28. Ong, K.L., Lam, K.S. et Cheung, B.M., "Urotensin II: its function in health and its role in disease". *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **2005**, *19*, 65-75.
29. Lin, L., Ding, W.H., Jiang, W., Zhang, Y.G., Qi, Y.F., Yuan, W.J. et Tang, C.S., "Urotensin-II activates L-arginine/nitric oxide pathway in isolated rat aortic adventitia". *Peptides*, **2004**, *25*, 1977-84.
30. Itoh, H., Itoh, Y., Rivier, J. et Lederis, K., "Contraction of major artery segments of rat by fish neuropeptide urotensin II". *Am. J. Physiol.*, **1987**, *252*, R361-6.
31. Zhang, A.Y., Chen, Y.F., Zhang, D.X., Yi, F.X., Qi, J., Andrade-Gordon, P., de Garavilla, L., Li, P.L. et Zou, A.P., "Urotensin II is a nitric oxide-dependent vasodilator and natriuretic peptide in the rat kidney". *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **2003**, *285*, F792-8.

32. Douglas, S.A., Sulpizio, A.C., Piercy, V., Sarau, H.M., Ames, R.S., Aiyar, N.V., Ohlstein, E.H. et Willette, R.N., "Differential vasoconstrictor activity of human urotensin-II in vascular tissue isolated from the rat, mouse, dog, pig, marmoset and cynomolgus monkey". *Br. J. Pharmacol.*, **2000**, *131*, 1262-74.
33. Douglas, S.A., "Human urotensin-II as a novel cardiovascular target: 'heart' of the matter or simply a fishy 'tail'?" *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2003**, *3*, 159-67.
34. Douglas, S.A., Dhanak, D. et Johns, D.G., "From 'gills to pills': urotensin-II as a regulator of mammalian cardiorenal function". *Trends Pharmacol. Sci.*, **2004**, *25*, 76-85.
35. Gardiner, S.M., March, J.E., Kemp, P.A., Davenport, A.P. et Bennett, T., "Depressor and regionally-selective vasodilator effects of human and rat urotensin II in conscious rats". *Br. J. Pharmacol.*, **2001**, *132*, 1625-9.
36. Totsune, K., Takahashi, K., Arihara, Z., Sone, M., Satoh, F., Ito, S., Kimura, Y., Sasano, H. et Murakami, O., "Role of urotensin II in patients on dialysis". *Lancet*, **2001**, *358*, 810-1.
37. Affolter, J. et Webb, D.J., "Urotensin II: a new mediator in cardiopulmonary regulation?" *Lancet*, **2001**, *358*, 774-5.
38. Totsune, K., Takahashi, K., Arihara, Z., Sone, M., Murakami, O., Ito, S., Kikuya, M., Ohkubo, T., Hashimoto, J. et Imai, Y., "Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with Type 2 diabetes mellitus: association with progress of diabetic nephropathy". *Peptides*, **2004**, *25*, 1809-14.
39. Langham, R.G., Kelly, D.J., Gow, R.M., Zhang, Y., Dowling, J.K., Thomson, N.M. et Gilbert, R.E., "Increased expression of urotensin II and urotensin II receptor in human diabetic nephropathy". *Am. J. Kidney Dis.*, **2004**, *44*, 826-31.
40. Clozel, M., Binkert, C., Birker-Robaczewska, M., Boukhadra, C., Ding, S.S., Fischli, W., Hess, P., Mathys, B., Morrison, K., Muller, C., Nayler, O., Qiu, C., Rey, M., Scherz, M.W., Velker, J., Weller, T., Xi, J.F. et Ziltener, P., "Pharmacology of the urotensin-II receptor antagonist palosuran (ACT-058362; 1-[2-(4-benzyl-4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-3-(2-methyl-quinolin-4-yl)-urea sulfate salt): first demonstration of a pathophysiological role of the urotensin System". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2004**, *311*, 204-12.
41. Russell, F.D., "Emerging roles of urotensin-II in cardiovascular disease". *Pharmacol. Ther.*, **2004**, *103*, 223-43.
42. Russell, F.D., Molenaar, P. et O'Brien, D.M., "Cardiostimulant effects of urotensin-II in human heart in vitro". *Br. J. Pharmacol.*, **2001**, *132*, 5-9.
43. Hassan, G.S., Douglas, S.A., Ohlstein, E.H. et Giaid, A., "Expression of urotensin-II in human coronary atherosclerosis". *Peptides*, **2005**, *26*, 2464-72.
44. Richards, A.M., Nicholls, M.G., Lainchbury, J.G., Fisher, S. et Yandle, T.G., "Plasma urotensin II in heart failure". *Lancet*, **2002**, *360*, 545-6.
45. Dschietzig, T., Bartsch, C., Pregla, R., Zurbrugg, H.R., Armbruster, F.P., Richter, C., Laule, M., Romeyke, E., Neubert, C., Voelter, W., Baumann, G. et Stangl, K., "Plasma levels and cardiovascular gene expression of urotensin-II in human heart failure". *Regul. Pept.*, **2002**, *110*, 33-8.
46. Kruger, S., Graf, J., Kunz, D., Stickel, T., Merx, M.W., Hanrath, P. et Janssens, U., "Urotensin II in patients with chronic heart failure". *Eur. J. Heart. Fail.*, **2005**, *7*, 475-8.
47. Douglas, S.A., Tayara, L., Ohlstein, E.H., Halawa, N. et Giaid, A., "Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II". *Lancet*, **2002**, *359*, 1990-7.
48. Ng, L.L., Loke, I., O'Brien, R.J., Squire, I.B. et Davies, J.E., "Plasma urotensin in human systolic heart failure". *Circulation*, **2002**, *106*, 2877-80.
49. Russell, F.D., Meyers, D., Galbraith, A.J., Bett, N., Toth, I., Kearns, P. et Molenaar, P., "Elevated plasma levels of human urotensin-II immunoreactivity in congestive heart failure". *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, **2003**, *285*, H1576-81.
50. Lim, M., Honisett, S., Sparkes, C.D., Komesaroff, P., Kompa, A. et Krum, H., "Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure". *Circulation*, **2004**, *109*, 1212-4.

51. Lapp, H., Boerrigter, G., Costello-Boerrigter, L.C., Jaekel, K., Scheffold, T., Krakau, I., Schramm, M., Guelker, H. et Stasch, J.P., "Elevated plasma human urotensin-II-like immunoreactivity in ischemic cardiomyopathy". *Int. J. Cardiol.*, **2004**, *94*, 93-7.
52. Perkins, T.D., Bansal, S. et Barlow, D.J., "Molecular modelling and design of analogues of the peptide hormone urotensin II". *Biochem. Soc. Trans.*, **1990**, *18*, 918-9.
53. Brkovic, A., Hattenberger, A., Kostenis, E., Klabunde, T., Flohr, S., Kurz, M., Bourgault, S. et Fournier, A., "Functional and binding characterizations of urotensin II-related peptides in human and rat urotensin II-receptor assay". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2003**, *306*, 1200-9.
54. Flohr, S., Kurz, M., Kostenis, E., Brkovich, A., Fournier, A. et Klabunde, T., "Identification of nonpeptidic urotensin II receptor antagonists by virtual screening based on a pharmacophore model derived from structure-activity relationships and nuclear magnetic resonance studies on urotensin II". *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 1799-805.
55. Grieco, P., Carotenuto, A., Campiglia, P., Zampelli, E., Patacchini, R., Maggi, C.A., Novellino, E. et Rovero, P., "A new, potent urotensin II receptor peptide agonist containing a Pen residue at the disulfide bridge". *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 4391-4.
56. Carotenuto, A., Grieco, P., Campiglia, P., Novellino, E. et Rovero, P., "Unraveling the active conformation of urotensin II". *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 1652-61.
57. Guerrini, R., Camarda, V., Marzola, E., Arduin, M., Calo, G., Spagnol, M., Rizzi, A., Salvadori, S. et Regoli, D., "Structure-activity relationship study on human urotensin II". *J. Pept. Sci.*, **2005**, *11*, 85-90.
58. Labarrere, P., Chatenet, D., Leprince, J., Marionneau, C., Loirand, G., Tonon, M.C., Dubessy, C., Scalbert, E., Pfeiffer, B., Renard, P., Calas, B., Pacaud, P. et Vaudry, H., "Structure-activity relationships of human urotensin II and related analogues on rat aortic ring contraction". *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2003**, *18*, 77-88.
59. Lavecchia, A., Cosconati, S. et Novellino, E., "Architecture of the human urotensin II receptor: comparison of the binding domains of peptide and non-peptide urotensin II agonists". *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 2480-92.
60. Camarda, V., Guerrini, R., Kostenis, E., Rizzi, A., Calo, G., Hattenberger, A., Zucchini, M., Salvadori, S. et Regoli, D., "A new ligand for the urotensin II receptor". *Br. J. Pharmacol.*, **2002**, *137*, 311-4.
61. Patacchini, R., Santicioli, P., Giuliani, S., Grieco, P., Novellino, E., Rovero, P. et Maggi, C.A., "Urantide: an ultrapotent urotensin II antagonist peptide in the rat aorta". *Br. J. Pharmacol.*, **2003**, *140*, 1155-8.
62. Camarda, V., Song, W., Marzola, E., Spagnol, M., Guerrini, R., Salvadori, S., Regoli, D., Thompson, J.P., Rowbotham, D.J., Behm, D.J., Douglas, S.A., Calo, G. et Lambert, D.G., "Urantide mimics urotensin-II induced calcium release in cells expressing recombinant UT receptors". *Eur. J. Pharmacol.*, **2004**, *498*, 83-6.
63. Orbuch, M., Taylor, J.E., Coy, D.H., Mrozinski, J.E., Jr., Mantey, S.A., Battey, J.F., Moreau, J.P. et Jensen, R.T., "Discovery of a novel class of neuromedin B receptor antagonists, substituted somatostatin analogues". *Mol. Pharmacol.*, **1993**, *44*, 841-50.
64. Herold, C.L., Behm, D.J., Buckley, P.T., Foley, J.J., Wixted, W.E., Sarau, H.M. et Douglas, S.A., "The neuromedin B receptor antagonist, BIM-23127, is a potent antagonist at human and rat urotensin-II receptors". *Br. J. Pharmacol.*, **2003**, *139*, 203-7.
65. Croston, G.E., Olsson, R., Currier, E.A., Burstein, E.S., Weiner, D., Nash, N., Severance, D., Allenmark, S.G., Thunberg, L., Ma, J.N., Mohell, N., O'Dowd, B., Brann, M.R. et Hacksell, U., "Discovery of the first nonpeptide agonist of the GPR14/urotensin-II receptor: 3-(4-chlorophenyl)-3-(2-(dimethylamino)ethyl)isochroman-1-one (AC-7954)". *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 4950-3.
66. Tarui, N., Santo, T., Watanabe, H., Aso, K., Miwa, T. et Takekawa, S., "Preparation of biphenylcarboxamide compounds as GPR14 antagonists or somatostatin receptor regulators". *WO2002000606*, **2002**, 274 pp

67. Tarui, N., Santo, T., Mori, M. et Watanabe, H., "Quinoline derivatives as vasoactive agents exhibiting orphan receptor GPR14 protein antagonism". *WO2001066143*, **2001**, 97 pp
68. Berthault, A., "Synthèse et évaluation pharmacologique de ligands sélectifs du récepteur humain de l'urotensine II." *Thèse de l'Université d'Orléans*, **2005**, 271 pp
69. Lavecchia, G., "Bicycles hétéro-aromatiques azotés et oxygéo-azotés. Synthèse et évaluation pharmacologique". *Thèse de l'Université d'Orléans*, **2005**, 348 pp
70. Rosowsky, A., Chen, H., Fu, H. et Queener, S.F., "Synthesis of new 2,4-diaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidine and 2,4-diaminopyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine inhibitors of *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, and *Mycobacterium avium* dihydrofolate reductase". *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 59-67.
71. Nelson, R.G. et Rosowsky, A., "Dicyclic and tricyclic diaminopyrimidine derivatives as potent inhibitors of *Cryptosporidium parvum* dihydrofolate reductase: structure-activity and structure-selectivity correlations". *Antimicrob. Agents. Ch.*, **2001**, *45*, 3293-303.
72. Graffner-Nordberg, M., Kolmodin, K., Aqvist, J., Queener, S.F. et Hallberg, A., "Design, synthesis, computational prediction, and biological evaluation of ester soft drugs as inhibitors of dihydrofolate reductase from *Pneumocystis carinii*". *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 2391-402.
73. Piper, J.R., Johnson, C.A., Krauth, C.A., Carter, R.L., Hosmer, C.A., Queener, S.F., Borotz, S.E. et Pfefferkorn, E.R., "Lipophilic antifolates as agents against opportunistic infections. 1. Agents superior to trimetrexate and piritrexim against *Toxoplasma gondii* and *Pneumocystis carinii* in in vitro evaluations". *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 1271-80.
74. Zink, M., Lanig, H. et Troschutz, R., "Structural variations of piritrexim, a lipophilic inhibitor of human dihydrofolate reductase: synthesis, antitumor activity and molecular modeling investigations". *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 1079-88.
75. Su, T.L., Huang, J.T., Chou, T.C., Otter, G.M., Sirotnak, F.M. et Watanabe, K.A., "Chemical synthesis and biological activities of 5-deazaaminopterin analogues bearing substituent(s) at the 5- and/or 7-position(s)". *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1209-15.
76. Baldwin, S.W., Tse, A., Gossett, L.S., Taylor, E.C., Rosowsky, A., Shih, C. et Moran, R.G., "Structural features of 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahydrofolate that determine inhibition of mammalian glycinamide ribonucleotide formyltransferase". *Biochemistry*, **1991**, *30*, 1997-2006.
77. Taylor, E.C., Harrington, P.J., Fletcher, S.R., Beardsley, G.P. et Moran, R.G., "Synthesis of the antileukemic agents 5,10-dideazaaminopterin and 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahydroaminopterin". *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 914-21.
78. Singh, S.K., Dev, I.K., Duch, D.S., Ferone, R., Smith, G.K., Freisheim, J.H. et Hynes, J.B., "Synthesis and biological evaluation of 5-deaza-isofolic acid, 5-deaza-5,6,7,8-tetrahydroisofolic acid, and their N9-substituted analogues". *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 606-10.
79. Piper, J.R., DeGraw, J.I., Colwell, W.T., Johnson, C.A., Smith, R.L., Waud, W.R. et Sirotnak, F.M., "Analogues of methotrexate in rheumatoid arthritis. 2. Effects of 5-deazaaminopterin, 5,10-dideazaaminopterin, and analogues on type II collagen-induced arthritis in mice". *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 377-84.
80. Parish, H.A., Jr., Gilliom, R.D., Purcell, W.P., Browne, R.K., Spirk, R.F. et White, H.D., "Syntheses and diuretic activity of 1,2-dihydro-2-(3-pyridyl)-3H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-one and related compounds". *J. Med. Chem.*, **1982**, *25*, 98-102.
81. Rewcastle, G.W., Palmer, B.D., Thompson, A.M., Bridges, A.J., Cody, D.R., Zhou, H., Fry, D.W., McMichael, A. et Denny, W.A., "Tyrosine kinase inhibitors. 10. Isomeric 4-[(3-bromophenyl)amino]pyrido[*d*]pyrimidines are potent ATP binding site inhibitors of the tyrosine kinase function of the epidermal growth factor receptor". *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 1823-35.
82. Isobe, T. et Ishikawa, T., "2-Chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride. 1. A powerful dehydrating equivalent to DCC". *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6984-8.
83. Miyachi, H., Nomura, M., Tanase, T., Suzuki, M., Murakami, K. et Awano, K., "Enantio-dependent binding and transactivation of optically active phenylpropanoic acid derivatives at human peroxisome proliferator-activated receptor alpha". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 333-5.
84. Okawa, T., Osakada, N., Eguchi, S. et Kakehi, A., "One-pot synthesis of novel (2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-1,3,5-triazine derivatives from methyl 2-(N-

- triphenylphosphoranylidene)aminonicotinate, aryl isocyanates and primary amines: Sequential aza-Wittig / cycloaddition / ring-transformation reactions". *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 16061-82.
85. Sanmartin, C., Echeverria, M., Mendivil, B., Cordeu, L., Cubedo, E., Garcia-Foncillas, J., Font, M. et Palop, J.A., "Synthesis and biological evaluation of new symmetrical derivatives as cytotoxic agents and apoptosis inducers". *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 2031-44.
 86. Alexandre, F.-R., Berecibar, A. et Besson, T., "Microwave-assisted Niementowski reaction. Back to the roots". *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 3911-3.
 87. Robins, R.K. et Hitchings, G.H., "Studies on condensed pyrimidine systems. XII. Synthesis of some 4- and 2,4-substituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidines". *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 2256-60.
 88. Lavecchia, G., Berteina-Raboin, S. et Guillaumet, G., "Selective bifunctionalization of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines in positions 2 and 4 by SNAr and palladium-catalyzed coupling reactions". *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5851-5.
 89. Yin, J. et Buchwald, S.L., "Palladium-catalyzed intermolecular coupling of aryl halides and amides". *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1101-4.
 90. Yin, J. et Buchwald, S.L., "Pd-catalyzed intermolecular amidation of aryl halides: the discovery that xantphos can be trans-chelating in a palladium complex". *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6043-8.
 91. Yin, J., Zhao, M.M., Huffman, M.A. et McNamara, J.M., "Pd-Catalyzed *N*-arylation of heteroarylamines". *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3481-4.
 92. Ji, J., Li, T. et Bunnelle, W.H., "Selective amination of polyhalopyridines catalyzed by a palladium-xantphos complex". *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4611-4.
 93. Guari, Y., van Es, D.S., Reek, J.N.H., Kamer, P.C.J. et van Leeuwen, P.W.N.M., "An efficient, palladium-catalysed, amination of aryl bromides". *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3789-90.
 94. Dovalsantos, E.Z., Flahive, E.J., Halden, B.J., Mitchell, M.B., Notz, W.R.L., Tian, Q. et O'Neil-Sla Wecki, S.A., "Convergent synthesis of a glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT) inhibitor containing a methyl substituted thiophene core and a tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine ring system and intermediates therefor". *WO2004113337*, **2004**, 36 pp
 95. Vaillancourt, L., Simard, M. et Wuest, J.D., "Synthesis and self-association of 4-pyrimidinones". *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9746-52.
 96. Arnautu, A., Collot, V., Ros, J.C., Alayrac, C., Witulski, B. et Rault, S., "Sonogashira cross-coupling reaction of 3-iodoindazoles with various terminal alkynes: a mild and flexible strategy to design 2-aza tryptamines". *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2695-7.
 97. Nadipuram, A.K., David, W.M., Kumar, D. et Kerwin, S.M., "Synthesis and thermolysis of heterocyclic 3-aza-3-ene-1,5-diyne¹". *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4543-6.
 98. Oh, C.H. et Jung, S.H., "Efficient coupling reactions of lithium alkynyl(triisopropoxy)borates with aryl halides: application to the antifungal terbinafine synthesis". *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 8513-6.
 99. Li, W., Nelson, D.P., Jensen, M.S., Hoerner, R.S., Cai, D., Larsen, R.D. et Reider, P.J., "An improved protocol for the preparation of 3-pyridyl- and some arylboronic acids". *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5394-7.
 100. Bouillon, A., Lancelot, J.-C., Sopkova de Oliveira Santos, J., Collot, V., Bovy, P.R. et Rault, S., "Synthesis of novel halopyridinylboronic acids and esters. Part 4: Halopyridin-2-yl-boronic acids and esters are stable, crystalline partners for classical Suzuki cross-coupling". *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 10043-9.
 101. Capek, P., Vrabel, M., Hasnik, Z., Pohl, R. et Hocek, M., "Aqueous-phase Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of free halopurine bases". *Synthesis*, **2006**, 3515-26.
 102. Wang, B., Bonin, M. et Micouin, L., "Palladium-catalyzed cross-coupling of aryl electrophiles with dimethylalkynylaluminum reagents". *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3481-4.
 103. Feuvrie, C., Blanchet, J., Bonin, M. et Micouin, L., "Synthesis and reactivity of mixed alkynylalanes by direct triethylamine-catalyzed aluminatation of terminal alkynes". *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2333-6.

104. Langli, G., Gundersen, L.-L. et Rise, F., "Regiochemistry in Stille couplings of 2,6-dihalopurines". *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5625-38.
105. Bakkestuen, A.K., Gundersen, L.-L., Langli, G., Liu, F. et Nolsoe, J.M.J., "9-Benzylpurines with inhibitory activity against Mycobacterium tuberculosis". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 1207-10.
106. Aissaoui, H., Binkert, C., Clozel, M., Mathys, B., Mueller, C., Nayler, O., Scherz, M., Velker, J. et Weller, T., "Preparation of 4-[(piperidylalkyl)ureido]quinolines, 4-[(pyrrolidylalkyl)ureido]quinolines, and analogs as urotensin II receptor antagonists". *WO2003048154 A1*, **2003**, 139 pp
107. Sakai, N., Gerard, D. et Matile, S., "Electrostatics of cell membrane recognition: structure and activity of neutral and cationic rigid push-pull rods in isoelectric, anionic, and polarized lipid bilayer membranes". *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 2517-24.
108. Debaene, F. et Winssinger, N., "Azidopeptide nucleic acid. An alternative strategy for solid-phase peptide nucleic acid (PNA) synthesis". *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4445-7.
109. Leshner, G.Y., Singh, B. et Mielens, Z.E., "Novel orally active inhibitors of passive cutaneous anaphylaxis in rats: N-[2-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl] ureas and dialkyl [[[2-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]amino]methylene]malonates". *J. Med. Chem.*, **1982**, *25*, 837-42.
110. Maier, J.A., Brugel, T.A., Clark, M.P., Sabat, M., Golebiowski, A., Bookland, R.G., Laufersweiler, M.J., Laughlin, S.K., VanRens, J.C., De, B., Hsieh, L.C., Brown, K.K., Juergens, K., Walter, R.L. et Janusz, M.J., "Development of N-2,4-pyrimidine-N-phenyl-N'-alkyl ureas as orally active inhibitors of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) synthesis". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 3514-8.
111. De Lucca, G.V., Kim, U.T., Johnson, C., Vargo, B.J., Welch, P.K., Covington, M., Davies, P., Solomon, K.A., Newton, R.C., Trainor, G.L., Decicco, C.P. et Ko, S.S., "Discovery and structure-activity relationship of N-(ureidoalkyl)-benzyl-piperidines as potent small molecule CC chemokine receptor-3 (CCR3) antagonists". *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3794-804.
112. Galiano, S., Ceras, J., Cirauqui, N., Perez, S., Juanenea, L., Rivera, G., Aldana, I. et Monge, A., "Novel series of substituted biphenylmethyl urea derivatives as MCH-R1 antagonists for the treatment of obesity". *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 3896-911.
113. Tiberghien, N., Lumley, J., Reynolds, K., Angell, R.M., Matthews, N., Cockerill, G.S. et Barnes, M.C., "Pyrazolopyrimidines as anti-hepatitis C agents, their preparation, pharmaceutical compositions and use". *WO2005047288*, **2005**, 64 pp
114. McCord, C.P. et Allen, F.P., "Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation". *J. Exp. Zool.*, **1917**, *23*, 207-24.
115. Lerner, A.B., Case, J.D., Takahashi, Y., Lee, T.H. et Mori, W., "Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes". *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2587-.
116. Lerner, A.B., Case, J.D. et Heinzelman, R.V., "Structure of melatonin". *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 6084-5.
117. Dubocovich, M.L., "Luzindole (N-0774): a novel melatonin receptor antagonist". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1988**, *246*, 902-10.
118. Arendt, J., "Melatonin: characteristics, concerns, and prospects". *J. Biol. Rhythms.*, **2005**, *20*, 291-303.
119. Boutin, J.A., Audinot, V., Ferry, G. et Delagrangé, P., "Molecular tools to study melatonin pathways and actions". *Trends Pharmacol. Sci.*, **2005**, *26*, 412-9.
120. Barrenetxe, J., Delagrangé, P. et Martínez, J.A., "Physiological and metabolic functions of melatonin". *J. Physiol. Biochem.*, **2004**, *60*, 61-72.
121. Turek, F.W. et Gillette, M.U., "Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists". *Sleep Med.*, **2004**, *5*, 523-32.
122. Pandi-Perumal, S.R., Srinivasan, V., Maestroni, G.J., Cardinali, D.P., Poeggeler, B. et Hardeland, R., "Melatonin: Nature's most versatile biological signal?" *FEBS J.*, **2006**, *273*, 2813-38.
123. Iuvone, P.M., Brown Audra, D., Haque, R., Weller, J., Zawilska Jolanta, B., Chaurasia Shyam, S., Ma, M. et Klein David, C., "Retinal melatonin production: role of proteasomal

- proteolysis in circadian and photic control of arylalkylamine N-acetyltransferase". *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **2002**, *43*, 564-72.
124. Quay, W.B., "Circadian and estrous rhythms in pineal melatonin and 5-hydroxyindole-3-acetic acid". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1964**, *115*, 710-13.
 125. Conti, A., Conconi, S., Hertens, E., Skwarlo-Sonta, K., Markowska, M. et Maestroni, G.J.M., "Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells". *J. Pin. Res.*, **2000**, *28*, 193-202.
 126. Axelrod, J., "Pineal gland. Neurochemical transducer". *Science*, **1974**, *184*, 1341-8.
 127. Arendt, J., "Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology". *Rev. Reprod.*, **1998**, *3*, 13-22.
 128. "Melatonin". *Altern. Med. Rev.*, **2005**, *10*, 326-36.
 129. Reiter, R.J., "Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions". *Endocr. Rev.*, **1991**, *12*, 151-80.
 130. Morin, D., Simon, N., Depres-Brummer, P., Levi, F., Tillement, J.P. et Urien, S., "Melatonin high-affinity binding to alpha-1-acid glycoprotein in human serum". *Pharmacology*, **1997**, *54*, 271-5.
 131. Claustrat, B., Brun, J., Garry, P., Roussel, B. et Sassolas, G., "A once-repeated study of nocturnal plasma melatonin patterns and sleep recordings in six normal young men". *J. Pin. Res.*, **1986**, *3*, 301-10.
 132. Semak, I., Naumova, M., Korik, E., Terekhovitch, V., Wortsman, J. et Slominski, A., "A novel metabolic pathway of melatonin: oxidation by cytochrome C". *Biochemistry*, **2005**, *44*, 9300-7.
 133. Ferry, G., Ubeaud, C., Lambert, P.H., Bertin, S., Coge, F., Chomarat, P., Delagrangé, P., Serkiz, B., Bouchet, J.P., Truscott, R.J. et Boutin, J.A., "Molecular evidence that melatonin is enzymatically oxidized in a different manner than tryptophan: investigations with both indoleamine 2,3-dioxygenase and myeloperoxidase". *Biochem. J.*, **2005**, *388*, 205-15.
 134. Silva, S.O., Ximenes, V.F., Catalani, L.H. et Campa, A., "Myeloperoxidase-catalyzed oxidation of melatonin by activated neutrophils". *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2000**, *279*, 657-62.
 135. Allegra, M., Furtmuller, P.G., Regelsberger, G., Turco-Liveri, M.L., Tesoriere, L., Perretti, M., Livrea, M.A. et Obinger, C., "Mechanism of reaction of melatonin with human myeloperoxidase". *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2001**, *282*, 380-6.
 136. Hirata, F., Hayaishi, O., Tokuyama, T. et Seno, S., "In vitro and in vivo formation of two new metabolites of melatonin". *J. Biol. Chem.*, **1974**, *249*, 1311-3.
 137. Cardinali, D.P., Vacas, M.I. et Estevez Boyer, E., "Specific binding of melatonin in bovine brain". *Endocrinology*, **1979**, *105*, 437-41.
 138. Dubocovich, M.L., "Melatonin is a potent modulator of dopamine release in the retina". *Nature*, **1984**, *306*, 782-4.
 139. Vakkuri, O., Lamsa, E., Rahkamaa, E., Ruotsalainen, H. et Leppaluoto, J., "Iodinated melatonin: preparation and characterization of the molecular structure by mass and proton NMR spectroscopy". *Anal. Biochem.*, **1984**, *142*, 284-9.
 140. Laudon, M. et Zisapel, N., "Characterization of central melatonin receptors using 125I-melatonin". *FEBS Lett.*, **1986**, *197*, 9-12.
 141. Dubocovich, M.L., "Pharmacology and function of melatonin receptors". *FASEB J.*, **1988**, *2*, 2765-73.
 142. Ebisawa, T., Karne, S., Lerner, M.R. et Reppert, S.M., "Expression cloning of a high-affinity melatonin receptor from *Xenopus* dermal melanophores". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **1994**, *91*, 6133-7.
 143. Reppert, S.M., Weaver, D.R. et Ebisawa, T., "Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses". *Neuron*, **1994**, *13*, 1177-85.

144. Reppert, S.M., Godson, C., Mahle, C.D., Weaver, D.R., Slaugenhaupt, S.A. et Gusella, J.F., "Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **1995**, *92*, 8734-8.
145. Gauer, F., Masson-Pevet, M., Stehle, J. et Pevet, P., "Daily variations in melatonin receptor density of rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei are distinctly regulated". *Brain. Res.*, **1994**, *641*, 92-8.
146. Slaugenhaupt, S.A., Roca, A.L., Liebert, C.B., Altherr, M.R., Gusella, J.F. et Reppert, S.M., "Mapping of the gene for the Mel1a-melatonin receptor to human chromosome 4 (MTNR1A) and mouse chromosome 8 (Mtnr1a)". *Genomics*, **1995**, *27*, 355-7.
147. Stricker, N.L., Christopherson, K.S., Yi, B.A., Schatz, P.J., Raab, R.W., Dawes, G., Bassett, D.E., Jr., Bredt, D.S. et Li, M., "PDZ domain of neuronal nitric oxide synthase recognizes novel C-terminal peptide sequences". *Nat. Biotechnol.*, **1997**, *15*, 336-42.
148. Audinot, V., Mailliet, F., Lahaye-Brasseur, C., Bonnaud, A., Le Gall, A., Amosse, C., Dromaint, S., Rodriguez, M., Nagel, N., Galizzi, J.-P., Malpaux, B., Guillaumet, G., Lesieur, D., Lefoulon, F., Renard, P., Delagrangé, P. et Boutin, J.A., "New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors". *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **2003**, *367*, 553-61.
149. Nosjean, O., Ferro, M., Coge, F., Beauverger, P., Henlin, J.-M., Lefoulon, F., Fauchere, J.-L., Delagrangé, P., Canet, E. et Boutin, J.A., "Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2". *J. Biol. Chem.*, **2000**, *275*, 31311-7.
150. Mailliet, F., Ferry, G., Vella, F., Thiam, K., Delagrangé, P. et Boutin, J.A., "Organs from mice deleted for NRH:quinone oxidoreductase 2 are deprived of the melatonin binding site MT3". *FEBS Lett.*, **2004**, *578*, 116-20.
151. Liao, S., Dulaney, J.T. et Williams-Ashman, H.G., "Purification and properties of a flavoprotein catalyzing the oxidation of reduced ribosyl nicotinamide". *J. Biol. Chem.*, **1962**, *237*, 2981-7.
152. Vella, F., Ferry, G., Delagrangé, P. et Boutin, J.A., "NRH:quinone reductase 2: an enzyme of surprises and mysteries". *Biochem. Pharmacol.*, **2005**, *71*, 1-12.
153. Dubocovich, M.L. et Takahashi, J.S., "Use of 2-[125I]iodomelatonin to characterize melatonin binding sites in chicken retina". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **1987**, *84*, 3916-20.
154. Dubocovich, M.L., Yun, K., Al-Ghoul, W.M., Benloucif, S. et Masana, M.I., "Selective MT2 melatonin receptor antagonists block melatonin-mediated phase advances of circadian rhythms". *FASEB J.*, **1998**, *12*, 1211-20.
155. Liu, C., Weaver, D.R., Jin, X., Shearman, L.P., Pieschl, R.L., Gribkoff, V.K. et Reppert, S.M., "Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock". *Neuron*, **1997**, *19*, 91-102.
156. Jin, X., Von Gall, C., Pieschl, R.L., Gribkoff, V.K., Stehle, J.H., Reppert, S.M. et Weaver, D.R., "Targeted disruption of the mouse Mel1b melatonin receptor". *Mol. Cell. Biol.*, **2003**, *23*, 1054-60.
157. Weaver, D.R. et Reppert, S.M., "The Mel1a melatonin receptor gene is expressed in human suprachiasmatic nuclei". *Neuroreport*, **1996**, *8*, 109-12.
158. Rivera-Bermudez, M.A., Masana, M.I., Brown, G.M., Earnest, D.J. et Dubocovich, M.L., "Immortalized cells from the rat suprachiasmatic nucleus express functional melatonin receptors". *Brain. Res.*, **2004**, *1002*, 21-7.
159. Gerdin, M.J., Masana, M.I., Rivera-Bernudez, M.A., Hudson, R.L., Earnest, D.J., Gillette, M.U. et Dubocovich, M.L., "Melatonin desensitizes endogenous MT2 melatonin receptors in the rat suprachiasmatic nucleus: relevance for defining the periods of sensitivity of the mammalian circadian clock to melatonin". *FASEB J.*, **2004**, *18*, 1646-56.
160. Ting, K.N., Blaylock, N.A., Sugden, D., Delagrangé, P., Scalbert, E. et Wilson, V.G., "Molecular and pharmacological evidence for MT1 melatonin receptor subtype in the tail artery of juvenile Wistar rats". *Br. J. Pharmacol.*, **1999**, *127*, 987-95.

161. Molinari, E.J., North, P.C. et Dubocovich, M.L., "2-[125I]iodo-5-methoxycarbonylamino-N-acetyltryptamine: a selective radioligand for the characterization of melatonin ML2 binding sites". *Eur. J. Pharmacol.*, **1996**, *301*, 159-68.
162. Delagrangé, P. et Jockers, R., "Melatonin and energy homeostasis: peripheral versus central regulation". *Minerva Endocrinol.*, **2003**, *28*, 313-20.
163. Paul, P., Lahaye, C., Delagrangé, P., Nicolas, J.P., Canet, E. et Boutin, J.A., "Characterization of 2-[¹²⁵I]iodomelatonin binding sites in Syrian hamster peripheral organs". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1999**, *290*, 334-40.
164. McArthur, A.J., Hunt, A.E. et Gillette, M.U., "Melatonin action and signal transduction in the rat suprachiasmatic circadian clock: activation of protein kinase C at dusk and dawn". *Endocrinology*, **1997**, *138*, 627-34.
165. Pitrosky, B., Kirsch, R., Malan, A., Mocaer, E. et Pevet, P., "Organization of rat circadian rhythms during daily infusion of melatonin or S20098, a melatonin agonist". *Am. J. Physiol.*, **1999**, *277*, R812-28.
166. Gerdin, M.J., Masana, M.I., Ren, D., Miller, R.J. et Dubocovich, M.L., "Short-term exposure to melatonin differentially affects the functional sensitivity and trafficking of the hMT1 and hMT2 melatonin receptors". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2003**, *304*, 931-9.
167. Vanecek, J., "Cellular mechanisms of melatonin action". *Physiol. Rev.*, **1998**, *78*, 687-721.
168. Witt-Enderby, P.A., Masana, M.I. et Dubocovich, M.L., "Physiological exposure to melatonin supersensitizes the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent signal transduction cascade in Chinese hamster ovary cells expressing the human mt1 melatonin receptor". *Endocrinology*, **1998**, *139*, 3064-71.
169. Godson, C. et Reppert, S.M., "The Mel1a melatonin receptor is coupled to parallel signal transduction pathways". *Endocrinology*, **1997**, *138*, 397-404.
170. Brydon, L., Roka, F., Petit, L., de Coppet, P., Tissot, M., Barrett, P., Morgan, P.J., Nanoff, C., Strosberg, A.D. et Jockers, R., "Dual signaling of human Mel1a melatonin receptors via G(i2), G(i3), and G(q/11) proteins". *Mol. Endocrinol.*, **1999**, *13*, 2025-38.
171. Browning, C., Beresford, I., Fraser, N. et Giles, H., "Pharmacological characterization of human recombinant melatonin mt(1) and MT(2) receptors". *Br. J. Pharmacol.*, **2000**, *129*, 877-86.
172. Masana, M.I. et Dubocovich, M.L., "Melatonin receptor signaling: finding the path through the dark". *Sci. STKE*, **2001**, *2001*, PE39.
173. Roka, F., Brydon, L., Waldhoer, M., Strosberg, A.D., Freissmuth, M., Jockers, R. et Nanoff, C., "Tight association of the human Mel(1a)-melatonin receptor and G(i): precoupling and constitutive activity". *Mol. Pharmacol.*, **1999**, *56*, 1014-24.
174. Nonno, R., Pannacci, M., Lucini, V., Angeloni, D., Frascini, F. et Stankov, B.M., "Ligand efficacy and potency at recombinant human MT2 melatonin receptors: evidence for agonist activity of some mt1-antagonists". *Br. J. Pharmacol.*, **1999**, *127*, 1288-94.
175. Arendt, J. et Skene, D.J., "Melatonin as a chronobiotic". *Sleep Med. Rev.*, **2005**, *9*, 25-39.
176. Czeisler, C.A., Duffy, J.F., Shanahan, T.L., Brown, E.N., Mitchell, J.F., Rimmer, D.W., Ronda, J.M., Silva, E.J., Allan, J.S., Emens, J.S., Dijk, D.-J. et Kronauer, R.E., "Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker". *Science*, **1999**, *284*, 2177-81.
177. Middleton, B., Arendt, J. et Stone, B.M., "Complex effects of melatonin on human circadian rhythms in constant dim light". *J. Biol. Rhythms.*, **1997**, *12*, 467-77.
178. Deacon, S. et Arendt, J., "Melatonin-induced temperature suppression and its acute phase-shifting effects correlate in a dose-dependent manner in humans". *Brain. Res.*, **1995**, *688*, 77-85.
179. Benloucif, S. et Dubocovich, M.L., "Melatonin and light induce phase shifts of circadian activity rhythms in the C3H/HeN mouse". *J. Biol. Rhythms.*, **1996**, *11*, 113-25.
180. Lewy, A.J., Ahmed, S., Jackson, J.M.L. et Sack, R.L., "Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve". *Chronobiol. Int.*, **1992**, *9*, 380-92.

181. Hunt, A.E., Al-Ghoul, W.M., Gillette, M.U. et Dubocovich, M.L., "Activation of MT(2) melatonin receptors in rat suprachiasmatic nucleus phase advances the circadian clock". *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, **2001**, *280*, C110-8.
182. Podda, M.V., Deriu, F., Giaconi, E., Milia, M. et Tolu, E., "Melatonin inhibits rat medial vestibular nucleus neuron activity in vitro". *Neurosci. Lett.*, **2003**, *341*, 209-12.
183. Kopp, C., Vogel, E., Rettori, M., Delagrange, P. et Misslin, R., "Anxiolytic-like properties of melatonin receptor agonists in mice: involvement of mt1 and/or MT2 receptors in the regulation of emotional responsiveness". *Neuropharmacology*, **2000**, *39*, 1865-71.
184. Wiley, J.L., Dance, M.E. et Balster, R.L., "Preclinical evaluation of the reinforcing and discriminative stimulus effects of agomelatine (S-20098), a melatonin agonist". *Psychopharmacology*, **1998**, *140*, 503-9.
185. Millan, M.J., Brocco, M., Gobert, A. et Dekeyne, A., "Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade". *Psychopharmacology*, **2005**, *177*, 448-58.
186. Weil, Z.M., Hotchkiss, A.K., Gatien, M.L., Pieke-Dahl, S. et Nelson, R.J., "Melatonin receptor (MT1) knockout mice display depression-like behaviors and deficits in sensorimotor gating". *Brain. Res. Bull.*, **2006**, *68*, 425-9.
187. Tenn, C.C. et Niles, L.P., "The antidopaminergic action of S-20098 is mediated by benzodiazepine/GABA(A) receptors in the striatum". *Brain. Res.*, **1997**, *756*, 293-6.
188. Bourin, M., Mocaer, E. et Porsolt, R., "Antidepressant-like activity of S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors". *J. Psychiatry. Neurosci.*, **2004**, *29*, 126-33.
189. Loiseau, F., Le Bihan, C., Hamon, M. et Thiebot, M.H., "Antidepressant-like effects of agomelatine, melatonin and the NK1 receptor antagonist GR205171 in impulsive-related behaviour in rats". *Psychopharmacology*, **2005**, *182*, 24-32.
190. Delagrange, P., Atkinson, J., Boutin, J.A., Casteilla, L., Lesieur, D., Misslin, R., Pellissier, S., Penicaud, L. et Renard, P., "Therapeutic perspectives for melatonin agonists and antagonists". *J. Neuroendocrinol.*, **2003**, *15*, 442-8.
191. Behrens, U.D., Douglas, R.H., Sugden, D., Davies, D.J. et Wagner, H.J., "Effect of melatonin agonists and antagonists on horizontal cell spinule formation and dopamine release in a fish retina". *Cell. Tissue Res.*, **2000**, *299*, 299-306.
192. Dubocovich, M.L., Masana, M.I., Jacob, S. et Sauri, D.M., "Melatonin receptor antagonists that differentiate between the human Mel_{1a} and Mel_{1b} recombinant subtypes are used to assess the pharmacological profile of the rabbit retina ML1 presynaptic heteroreceptor". *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.*, **1997**, *355*, 365-75.
193. Pintor, J., Martin, L., Pelaez, T., Hoyle, C.H. et Peral, A., "Involvement of melatonin MT(3) receptors in the regulation of intraocular pressure in rabbits". *Eur. J. Pharmacol.*, **2001**, *416*, 251-4.
194. Stevens, R.G. et Davis, S., "The melatonin hypothesis: electric power and breast cancer". *Environ. Health Persp.*, **1996**, *104*, 135-40.
195. Schernhammer, E.S. et Schulmeister, K., "Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels?" *Br. J. Cancer*, **2004**, *90*, 941-3.
196. Yu, C.X., Zhu, C.B., Xu, S.F., Cao, X.D. et Wu, G.C., "Selective MT(2) melatonin receptor antagonist blocks melatonin-induced antinociception in rats". *Neurosci. Lett.*, **2000**, *282*, 161-4.
197. Gorka, Z., Moryl, E. et Papp, M., "Effect of chronic mild stress on circadian rhythms in the locomotor activity in rats". *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **1996**, *54*, 229-34.
198. Benloucif, S., Masana, M.I. et Dubocovich, M.L., "Responsiveness to melatonin and its receptor expression in the aging circadian clock of mice". *Am. J. Physiol.*, **1997**, *273*, R1855-60.
199. Papp, M., Gruca, P., Boyer, P.A. et Mocaer, E., "Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat". *Neuropsychopharmacology*, **2003**, *28*, 694-703.
200. Kennaway, D.J., Hugel, H.M. et Rowe, S.A., "Characterization of the chicken brain melatonin-binding protein using iodinated and tritiated ligands". *J. Pin. Res.*, **1994**, *17*, 137-48.

201. Sugden, D., Pickering, H., Teh, M.T. et Garratt, P.J., "Melatonin receptor pharmacology: toward subtype specificity". *Biol. Cell.*, **1997**, *89*, 531-7.
202. Heward, C.B. et Hadley, M.E., "Structure-activity relations of melatonin and related indoleamines". *Life Sci.*, **1975**, *17*, 1167-77.
203. Garratt, P.J., Travard, S., Vonhoff, S., Tsotinis, A. et Sugden, D., "Mapping the melatonin receptor. 4. Comparison of the binding affinities of a series of substituted phenylalkyl amides". *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 1797-805.
204. Zlotos, D.P., "Recent advances in melatonin receptor ligands". *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2005**, *338*, 229-47.
205. Spadoni, G., Stankov, B., Duranti, A., Biella, G., Lucini, V., Salvatori, A. et Frascini, F., "2-Substituted 5-methoxy-N-acyltryptamines: synthesis, binding affinity for the melatonin receptor, and evaluation of the biological activity". *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 4069-74.
206. Garratt, P.J., Jones, R., Tocher, D.A. et Sugden, D., "Mapping the melatonin receptor. 3. Design and synthesis of melatonin agonists and antagonists derived from 2-phenyltryptamines". *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 1132-9.
207. Sugden, D. et Chong, N.W.S., "Pharmacological identity of 2-[125I]iodomelatonin binding sites in chicken brain and sheep pars tuberalis". *Brain. Res.*, **1991**, *539*, 151-4.
208. Yous, S., Andrieux, J., Howell, H.E., Morgan, P.J., Renard, P., Pfeiffer, B., Lesieur, D. et Guardiola-Lemaitre, B., "Novel naphthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor". *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 1484-6.
209. Depreux, P., Lesieur, D., Mansour, H.A., Morgan, P., Howell, H.E., Renard, P., Caignard, D.H., Pfeiffer, B., Delagrangé, P., Guardiola, B. et al., "Synthesis and structure-activity relationships of novel naphthalenic and bioisosteric related amidic derivatives as melatonin receptor ligands". *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 3231-9.
210. Langlois, M., Bremont, B., Shen, S., Poncet, A., Andrieux, J., Sicsic, S., Serraz, I., Mathe-Allainmat, M., Renard, P. et Delagrangé, P., "Design and synthesis of new naphthalenic derivatives as ligands for 2-[¹²⁵I]iodomelatonin binding sites". *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 2050-60.
211. Leclerc, V., Fourmaintraux, E., Depreux, P., Lesieur, D., Morgan, P., Howell, H.E., Renard, P., Caignard, D.-H., Pfeiffer, B., Delagrangé, P., Guardiola-Lemaitre, B. et Andrieux, J., "Synthesis and structure-activity relationships of novel naphthalenic and bioisosteric related amidic derivatives as melatonin receptor ligands". *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, *6*, 1875-87.
212. Dubocovich, M.L., "N-acetyltryptamine antagonizes the melatonin-induced inhibition of [³H]dopamine release from retina". *Eur. J. Pharmacol.*, **1984**, *105*, 193-4.
213. Spadoni, G., Mor, M. et Tarzia, G., "Structure-affinity relationships of indole-based melatonin analogs". *Biol. Signal. Recept.*, **1999**, *8*, 15-23.
214. Lira-Rocha, A., Espejo-Gonzalez, O. et Naranjo-Rodriguez, E.B., "Receptor-binding studies of 1-N-substituted melatonin analogues". *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 945-51.
215. Wallez, V., Durieux-Poissonnier, S., Chavatte, P., Boutin, J.A., Audinot, V., Nicolas, J.P., Bennejean, C., Delagrangé, P., Renard, P. et Lesieur, D., "Synthesis and structure-affinity-activity relationships of novel benzofuran derivatives as MT(2) melatonin receptor selective ligands". *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2788-800.
216. Rivara, S., Mor, M., Silva, C., Zuliani, V., Vacondio, F., Spadoni, G., Bedini, A., Tarzia, G., Lucini, V., Pannacci, M., Frascini, F. et Plazzi, P.V., "Three-dimensional quantitative structure-activity relationship studies on selected MT1 and MT2 melatonin receptor ligands: requirements for subtype selectivity and intrinsic activity modulation". *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 1429-39.
217. Lewis, D.F.V., Arendt, J. et English, J., "Quantitative structure-activity relationships within a series of melatonin analogs and related indolealkylamines". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1990**, *252*, 370-3.
218. Tarzia, G., Diamantini, G., Mor, M. et Spadoni, G., "Design and synthesis of melatonin receptors agonists and antagonists". *Farmaco*, **2000**, *55*, 184-7.

219. Mor, M., Spadoni, G., Di Giacomo, B., Diamantini, G., Bedini, A., Tarzia, G., Plazzi, P.V., Rivara, S., Nonno, R., Lucini, V., Pannacci, M., Fraschini, F. et Stankov, B.M., "Synthesis, pharmacological characterization and QSAR studies on 2-substituted indole melatonin receptor ligands". *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 1045-57.
220. Tarzia, G., Diamantini, G., Di Giacomo, B., Spadoni, G., Esposti, D., Nonno, R., Lucini, V., Pannacci, M., Fraschini, F. et Stankov, B.M., "1-(2-Alkanamidoethyl)-6-methoxyindole derivatives: a new class of potent indole melatonin analogues". *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2003-10.
221. Spadoni, G., Balsamini, C., Diamantini, G., Tontini, A., Tarzia, G., Mor, M., Rivara, S., Plazzi, P.V., Nonno, R., Lucini, V., Pannacci, M., Fraschini, F. et Stankov, B.M., "2-N-acylaminoalkylindoles: design and quantitative structure-activity relationship studies leading to MT2-selective melatonin antagonists". *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 2900-12.
222. Spadoni, G., Balsamini, C., Bedini, A., Diamantini, G., Di Giacomo, B., Tontini, A., Tarzia, G., Mor, M., Plazzi, P.V., Rivara, S., Nonno, R., Pannacci, M., Lucini, V., Fraschini, F. et Stankov, B.M., "2-[N-Acylamino(C1-C3)alkyl]indoles as MT1 melatonin receptor partial agonists, antagonists, and putative inverse agonists". *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 3624-34.
223. Jellimann, C., Mathe-Allainmat, M., Andrieux, J., Renard, P., Delagrangé, P. et Langlois, M., "Melatonergic properties of the (+)- and (-)-enantiomers of N-(4-methoxy-2,3-dihydro-1H-phenalen-2-yl)amide derivatives". *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 1100-5.
224. Mathe-Allainmat, M., Gaudy, F., Sicsic, S., Dangy-Caye, A.L., Shen, S., Bremont, B., Benatalah, Z., Langlois, M., Renard, P. et Delagrangé, P., "Synthesis of 2-amido-2,3-dihydro-1H-phenalene derivatives as new conformationally restricted ligands for melatonin receptors". *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 3089-95.
225. Jellimann, C., Mathe-Allainmat, M., Andrieux, J., Kloubert, S., Boutin, J.A., Nicolas, J.P., Bennejean, C., Delagrangé, P. et Langlois, M., "Synthesis of phenalene and acenaphthene derivatives as new conformationally restricted ligands for melatonin receptors". *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 4051-62.
226. Davies, D.J., Garratt, P.J., Tocher, D.A., Vonhoff, S., Davies, J., Teh, M.T. et Sugden, D., "Mapping the melatonin receptor. 5. Melatonin agonists and antagonists derived from tetrahydrocyclopent[b]indoles, tetrahydrocarbazoles and hexahydrocyclohept[b]indoles". *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 451-67.
227. Sugden, D., Davies, D.J., Garratt, P.J., Jones, R. et Vonhoff, S., "Radioligand binding affinity and biological activity of the enantiomers of a chiral melatonin analogue". *Eur. J. Pharmacol.*, **1995**, *287*, 239-43.
228. Sicsic, S., Serraz, I., Andrieux, J., Bremont, B., Mathe-Allainmat, M., Poncet, A., Shen, S. et Langlois, M., "Three-dimensional quantitative structure-activity relationship of melatonin receptor ligands: a comparative molecular field analysis study". *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 739-48.
229. Marot, C., Chavatte, P., Morin-Allory, L., Viaud, M.C., Guillaumet, G., Renard, P., Lesieur, D. et Michel, A., "Pharmacophoric search and 3D-QSAR comparative molecular field analysis studies on agonists of melatonin sheep receptors". *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 4453-65.
230. Li, P.-K., Chu, G.-H., Gillen, M.L. et Witt-Enderby, P.A., "Synthesis and receptor binding studies of quinolinic derivatives as melatonin receptor ligands". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 2177-80.
231. Fukatsu, K., Uchikawa, O., Kawada, M., Yamano, T., Yamashita, M., Kato, K., Hirai, K., Hinuma, S., Miyamoto, M. et Ohkawa, S., "Synthesis of a novel series of benzocycloalkene derivatives as melatonin receptor agonists". *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 4212-21.
232. Uchikawa, O., Fukatsu, K., Tokunoh, R., Kawada, M., Matsumoto, K., Imai, Y., Hinuma, S., Kato, K., Nishikawa, H., Hirai, K., Miyamoto, M. et Ohkawa, S.,

- "Synthesis of a novel series of tricyclic indan derivatives as melatonin receptor agonists". *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 4222-39.
233. Beresford, I.J., Browning, C., Starkey, S.J., Brown, J., Foord, S.M., Coughlan, J., North, P.C., Dubocovich, M.L. et Hagan, R.M., "GR196429: a nonindolic agonist at high-affinity melatonin receptors". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1998**, *285*, 1239-45.
234. Kopp, C., Vogel, E., Rettori, M.C., Delagrangé, P., Renard, P., Lesieur, D. et Misslin, R., "Antagonistic effects of S 22153, a new mt1 and MT2 receptor ligand, on the neophobia-reducing properties of melatonin in BALB/c mice". *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **1999**, *64*, 131-6.
235. Van De Poël, H., Guillaumet, G. et Viaud-Massuard, M.-C., "Synthesis of melatonin analogues derived from furo[2,3-b]- and -[2,3-c]pyridines by use of a palladium-copper catalyst system". *Heterocycles*, **2002**, *57*, 55-71.
236. Mazeas, D., Guillaumet, G. et Viaud, M.-C., "Synthesis of new melatonergic ligands including azaindole moiety". *Heterocycles*, **1999**, *50*, 1065-80.
237. Yous, S., Durieux-Poissonnier, S., Lipka-Belloli, E., Guelzim, H., Bochu, C., Audinot, V., Boutin, J.A., Delagrangé, P., Bennejean, C., Renard, P. et Lesieur, D., "Design and synthesis of 3-phenyl tetrahydronaphthalenic derivatives as new selective MT2 melatonergic ligands". *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 753-9.
238. Descamps-Francois, C., Yous, S., Chavatte, P., Audinot, V., Bonnaud, A., Boutin, J.A., Delagrangé, P., Bennejean, C., Renard, P. et Lesieur, D., "Design and synthesis of naphthalenic dimers as selective MT1 melatonergic ligands". *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 1127-9.
239. Teh, M.T. et Sugden, D., "Comparison of the structure-activity relationships of melatonin receptor agonists and antagonists: lengthening the N-acyl side-chain has differing effects on potency on *Xenopus melanophores*". *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1998**, *358*, 522-8.
240. Lucini, V., Pannacci, M., Scaglione, F., Frascini, F., Rivara, S., Mor, M., Bordi, F., Plazzi, P.V., Spadoni, G., Bedini, A., Piersanti, G., Diamantini, G. et Tarzia, G., "Tricyclic alkylamides as melatonin receptor ligands with antagonist or inverse agonist activity". *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 4202-12.
241. Rivara, S., Lorenzi, S., Mor, M., Plazzi, P.V., Spadoni, G., Bedini, A. et Tarzia, G., "Analysis of structure-activity relationships for MT2 selective antagonists by melatonin MT1 and MT2 receptor models". *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 4049-60.
242. Faust, R., Garratt, P.J., Jones, R., Yeh, L.K., Tsotinis, A., Panoussopoulou, M., Calogeropoulou, T., Teh, M.T. et Sugden, D., "Mapping the melatonin receptor. 6. Melatonin agonists and antagonists derived from 6H-isoindolo[2,1-a]indoles, 5,6-dihydroindolo[2,1-a]isoquinolines, and 6,7-dihydro-5H-benzo[c]azepino[2,1-a]indoles". *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1050-61.
243. Witt-Enderby, P.A., Chu, G.H., Gillen, M.L. et Li, P.K., "Development of a high-affinity ligand that binds irreversibly to Mel1b melatonin receptors". *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 4195-8.
244. Mazéas, D., "Synthèse de ligands mélatonergiques à structure pyrrolopyridinique." *Thèse de l'Université d'Orléans*, **1998**, 315 pp
245. Bedini, A., Spadoni, G., Gatti, G., Lucarini, S., Tarzia, G., Rivara, S., Lorenzi, S., Lodola, A., Mor, M., Lucini, V., Pannacci, M. et Scaglione, F., "Design and synthesis of N-(3,3-diphenylpropenyl)alkanamides as a novel class of high-affinity MT2-selective melatonin receptor ligands". *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 7393-403.
246. Nosjean, O., Nicolas, J.P., Klupsch, F., Delagrangé, P., Canet, E. et Boutin, J.A., "Comparative pharmacological studies of melatonin receptors: MT1, MT2 and MT3/QR2. Tissue distribution of MT3/QR2". *Biochem. Pharmacol.*, **2001**, *61*, 1369-79.
247. Leclerc, V., Yous, S., Delagrangé, P., Boutin, J.A., Renard, P. et Lesieur, D., "Synthesis of nitroindole derivatives with high affinity and selectivity for melatonergic binding sites MT(3)". *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 1853-9.
248. Boussard, M.F., Truche, S., Rousseau-Rojas, A., Briss, S., Descamps, S., Droual, M., Wierzbicki, M., Ferry, G., Audinot, V., Delagrangé, P. et Boutin, J.A., "New ligands at the melatonin binding site MT(3)". *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 306-20.

249. Van De Poël, H., "Synthèse et propriétés pharmacologiques de ligands mélatoninergiques à structure furo- et pyrrolopyridinique." *Thèse de l'Université d'Orléans*, **2000**, 320 pp
250. Ying, S.W., Rusak, B., Delagrange, P., Mocaer, E., Renard, P. et Guardiola-Lemaitre, B., "Melatonin analogues as agonists and antagonists in the circadian system and other brain areas". *Eur. J. Pharmacol.*, **1996**, *296*, 33-42.
251. Hanoun, N., Mocaer, E., Boyer, P.A., Hamon, M. et Lanfumey, L., "Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S 20098) versus fluoxetine on 5-HT1A receptors in the rat brain". *Neuropharmacology*, **2004**, *47*, 515-26.
252. Chagraoui, A., Protais, P., Filloux, T. et Mocaer, E., "Agomelatine(S 20098) antagonizes the penile erections induced by the stimulation of 5-HT2C receptors in Wistar rats". *Psychopharmacology*, **2003**, *170*, 17-22.
253. Millan, M.J., Gobert, A., Lejeune, F., Dekeyne, A., Newman-Tancredi, A., Pasteau, V., Rivet, J.M. et Cussac, D., "The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2003**, *306*, 954-64.
254. Gangjee, A., Devraj, R. et Queener, S.F., "Synthesis and dihydrofolate reductase inhibitory activities of 2,4-diamino-5-deaza and 2,4-damino-5,10-dideaza lipophilic antifolates¹". *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 470-8.
255. Gangjee, A., Devraj, R. et Lin, F.T., "Synthesis of 2,4-diamino-5,10-dideaza nonclassical antifolates". *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, *28*, 1747-51.
256. Gangjee, A., "Derivatives of pyrido[2,3-*d*]- and -[3,2-*d*]pyrimidine as dihydrofolate reductase inhibitors for treatment of Pneumocystis carinii and Toxoplasmosis gondii infections". *US 5,508,281*, **1996**, 24 pp
257. Taylor, E.C., Palmer, D.C., George, T.J., Fletcher, S.R., Tseng, C.P., Harrington, P.J., Beardsley, G.P., Dumas, D.J., Rosowsky, A. et Wick, M., "Synthesis and biological activity of L-5-deazafolic acid and L-deazaaminopterin: synthetic strategies to 5-deazapteridines". *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4852-60.
258. Pfleiderer, M. et Pfleiderer, W., "Pyrimidines. XXXII. Synthesis and properties of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones (5-deazalumazines)". *Heterocycles*, **1992**, *33*, 905-29.
259. Ono, M., Sun, L., Wada, Y., Przewloka, T., Li, H., Demko, Z. et Chimmanamada, D., "Preparation of substituted quinazolines and related derivatives as inhibitors of IL-12". *WO2005046698 A1*, **2005**, 152 pp
260. Berman, J.M., Schmid, M.B., Mendlein, J.D. et Kaplan, N., "Compositions comprising multiple antibiotic agents including a FabI inhibitor, methods of using the same, and preparation of the heterocycle FabI inhibitors." *WO2004082586 A2*, **2004**, 311 pp
261. DeRuiter, J., Brubaker, A.N., Millen, J. et Riley, T.N., "Design and synthesis of 2-(arylamino)-4(3H)-quinazolinones as novel inhibitors of rat lens aldose reductase". *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 627-9.
262. Andrus, M.B., Mettath, S.N. et Song, C., "A modified synthesis of iodoazidoaryl prazosin". *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8284-6.
263. Brenner, E., Baldwin, R.M. et Tamagnan, G., "Synthesis of a new precursor to the nicotinic receptor tracer 5-IA-85380 precursor using trimethylsilyl iodide as deblocking agent". *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3607-10.
264. Dishington, A.P., Johnson, P.D. et Kettle, J.G., "Synthesis of a 5-alkoxyprido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3H)-one derivative via directed ortho-metallation of a pyridine analogue". *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3733-5.
265. Harrowven, D.C., Nunn, M.I.T., Blumire, N.J. et Fenwick, D.R., "The first total synthesis of toddaquinoline, an alkaloid from Toddalia asiatica". *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4447-54.
266. Keinan, E. et Eren, D., "Total synthesis of linear polyprenoids. 2. Improved preparation of the aromatic nucleus of ubiquinone". *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3872-5.
267. Wriede, U., Fernandez, M., West, K.F., Harcour, D. et Moore, H.W., "Synthesis of halodimethoxy-1,2-benzoquinones". *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4485-9.

268. Bacon, R.G.R. et Rennison, S.C., "Metal ions and complexes in organic reactions. IX. Copper(I)-catalyzed conversion of aryl halides into alkyl aryl ethers". *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 312-5.
269. Manchand, P.S. et Townsend, J.M., "Aromatic ethers". *US 4,218,567*, **1980**, 5 pp
270. Wolter, M., Nordmann, G., Job, G.E. et Buchwald, S.L., "Copper-catalyzed coupling of aryl iodides with aliphatic alcohols". *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 973-6.
271. Kuwabe, S., Torraca, K.E. et Buchwald, S.L., "Palladium-catalyzed intramolecular C-O bond formation". *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 12202-6.
272. Karig, G., Spencer, J.A. et Gallagher, T., "Directed deprotonation-transmetalation as a route to substituted pyridines". *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 835-8.
273. Karig, G., Moon, M.-T., Thasana, N. et Gallagher, T., "C-H Activation and palladium migration within biaryls under Heck reaction conditions". *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3115-8.
274. Sakamoto, T., Arakida, H., Edo, K. et Yamanaka, H., "Synthesis of pyrimidine derivatives having olefinic substituents by palladium-catalyzed cross-coupling reaction of iodopyrimidines". *Heterocycles*, **1981**, *16*, 965-8.
275. Song, Z.J., Zhao, M., Frey, L., Li, J., Tan, L., Chen, C.Y., Tschaen, D.M., Tillyer, R., Grabowski, E.J.J., Volante, R., Reider, P.J., Kato, Y., Okada, S., Nemoto, T., Sato, H., Akao, A. et Mase, T., "Practical asymmetric synthesis of a selective endothelin a receptor (ETA) antagonist". *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3357-60.
276. Cowden, C.J., Hammond, D.C., Bishop, B.C., Brands, K.M.J., Davies, A.J., Dolling, U.-H. et Brewer, S.E., "An efficient and general synthesis of 3-substituted propionaldehydes using the Suzuki-Miyaura coupling". *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 6125-8.
277. Collot, V., Varlet, D. et Rault, S., "Heck cross-coupling reaction of 3-iodoindazoles with methyl acrylate: a mild and flexible strategy to design 2-aza tryptamines". *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 4363-6.
278. Yous, S., Peres, B., Sabaouni, A., Berthelot, P., Spedding, M., Delagrangé, P., Caignard, D.-H., Desroses, M., Boutin, J.-A. et Audinot, V., "Preparation of naphthalene derivatives, especially N-[*b*-substituted (7-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl]amides, as melatonin receptors ligands and their pharmaceutical compositions". *2007-FR1107*, **2008**, 48pp
279. Yamanaka, H., Ogawa, S. et Konno, S., "Studies on pyrimidine derivatives. XXI. Nucleophilic substitution of 4-chloropyrimidines and related compounds with carbanions". *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, *29*, 98-104.
280. Lapachev, V.V., Zagulayeva, O.A., Bichkov, S.F. et Mamaev, V.P., "Tautomerism in the pyrimidylmethane systems". *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 3055-8.
281. Papayan, G.L. et Galstyan, L.S., "2-(1-Benzyl-3-indolylmethylidene)-3-aminopropan-1-ol hydrochloride". *Sintezy Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1981**, *12*, 16-7.
282. Dornow, A. et Fust, K.J., "Reduction with LiAlH₄. VIII. The reduction of substituted ethyl cyanoacetates". *Chem. Ber.*, **1954**, *87*, 985-90.
283. Misun, M. et Pfaltz, A., "Enantioselective reduction of electrophilic C:C bonds with sodium tetrahydroborate and semicorrin cobalt catalysts". *Helv. Chim. Acta*, **1996**, *79*, 961-72.
284. Singh, H., Gandhi, C.S. et Bal, M.S., "Synthesis of 1-(cyanomethylene)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline via sulfur extrusion and deethoxycarbonylation". *Synthesis*, **1980**, 1020.
285. El Kazzouli, S., "Synthèse de divers hétérocycles sur support polymère à partir d'un synthon commun. Elaboration et évaluation pharmacologique de ligands mélatoninergiques à structure imidazo[1,2-*a*]pyridinique". *Thèse de l'Université d'Orléans*, **2004**, 304 pp
286. Guillaumet, G., Berteina, R.S., El Kazzouli, S., Delagrangé, P. et Caignard, D.H., "Preparation of imidazo[1,2-*a*]pyridines as melatonin receptors ligands and their pharmaceutical compositions". *2004-9202*, **2006**, 29 pp
287. Gudmundsson, K.S., Williams, J.D., Drach, J.C. et Townsend, L.B., "Synthesis and antiviral activity of novel erythrofuranosyl imidazo[1,2-*a*]pyridine C-nucleosides constructed via palladium coupling of iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines and dihydrofuran". *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 1449-55.

288. Lhassani, M., Chavignon, O., Chezal, J.-M., Teulade, J.-C., Chapat, J.-P., Snoeck, R., Andrei, G., Balzarini, J., De Clercq, E. et Gueiffier, A., "Synthesis and antiviral activity of imidazo[1,2-*a*]pyridines". *Eur. J. Med. Chem.*, **1999**, *34*, 271-4.
289. Gueiffier, A., Lhassani, M., Elhakmaoui, A., Snoeck, R., Andrei, G., Chavignon, O., Teulade, J.-C., Kerbal, A., Essassi, E.M., Debouzy, J.-C., Witvrouw, M., Blache, Y., Balzarini, J., De Clercq, E. et Chapat, J.-P., "Synthesis of acyclo-C-nucleosides in the imidazo[1,2-*a*]pyridine and pyrimidine series as antiviral agents". *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 2856-9.
290. Gudmundsson, K.S., Drach, J.C. et Townsend, L.B., "Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridine C-nucleosides with an unexpected site of ribosylation". *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3453-9.
291. Pan, S., Wang, G., Schinazi, R.F. et Zhao, K., "Synthesis of novel isoxazolonyl substituted imidazo[1,2-*a*]pyridine C-nucleoside analogs". *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8191-4.
292. Elhakmaoui, A., Gueiffier, A., Milhavet, J.-C., Blache, Y., Chapat, J.-P., Chavignon, O., Teulade, J.-C., Snoeck, R., Andrei, G. et De Clercq, E., "Synthesis and antiviral activity of 3-substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines." *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, *4*, 1937-40.
293. Hamdouchi, C., de Blas, J., del Prado, M., Gruber, J., Heinz, B.A. et Vance, L., "2-Amino-3-substituted-6-[(E)-1-phenyl-2-(N-methylcarbamoyl)vinyl]imidazo[1,2-*a*]pyridines as a novel class of Inhibitors of human rhinovirus: stereospecific synthesis and antiviral activity". *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 50-9.
294. Kaminski, J.J. et Doweiko, A.M., "Antiulcer agents. 6. analysis of the in vitro biochemical and in vivo gastric antisecretory activity of substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines and related analogues using comparative molecular field analysis and hypothetical active site lattice methodologies". *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 427-36.
295. Sanfilippo, P.J., Urbanski, M., Press, J.B., Dubinsky, B. et Moore, J.B., "Synthesis of (aryloxy)alkylamines. 2. Novel imidazo-fused heterocycles with calcium channel blocking and local anesthetic activity". *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 2221-7.
296. Zhuang, Z.-P., Kung, M.-P., Wilson, A., Lee, C.-W., Plossl, K., Hou, C., Holtzman, D.M. et Kung, H.F., "Structure-Activity Relationship of Imidazo[1,2-*a*]pyridines as Ligands for Detecting β -Amyloid Plaques in the Brain". *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 237-43.
297. Kung, M.-P., Hou, C., Zhuang, Z.-P., Skovronsky, D. et Kung, H.F., "Binding of two potential imaging agents targeting amyloid plaques in postmortem brain tissues of patients with Alzheimer's disease". *Brain. Res.*, **2004**, *1025*, 98-105.
298. Zeng, F., Southerland, J.A., Voll, R.J., Votaw, J.R., Williams, L., Ciliax, B.J., Levey, A.I. et Goodman, M.M., "Synthesis and evaluation of two 18F-labeled imidazo[1,2-*a*]pyridine analogues as potential agents for imaging b-amyloid in Alzheimer's disease". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 3015-8.
299. Zhuang, Z.-P., Kung, M.-P. et Kung, H.F., "Synthesis of biphenyltrienes as probes for β -amyloid plaques". *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 2841-4.
300. Trapani, G., Franco, M., Ricciardi, L., Latrofa, A., Genchi, G., Sanna, E., Tuveri, F., Cagetti, E., Biggio, G. et Liso, G., "Synthesis and Binding Affinity of 2-Phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives for both Central and Peripheral Benzodiazepine Receptors. A New Series of High-Affinity and Selective Ligands for the Peripheral Type". *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 3109-18.
301. Hand, E.S. et Paudler, W.W., "Telemination of the imidazo[1,2-*a*]pyridine system". *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2900-6.
302. Gueiffier, A., Mavel, S., Lhassani, M., Elhakmaoui, A., Snoeck, R., Andrei, G., Chavignon, O., Teulade, J.-C., Witvrouw, M., Balzarini, J., De Clercq, E. et Chapat, J.-P., "Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines as antiviral agents". *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 5108-12.
303. Lober, S., Hubner, H. et Gmeiner, P., "Azaindole derivatives with high affinity for the dopamine D4 receptor: Synthesis, ligand binding studies and comparison of molecular electrostatic potential maps". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 97-102.

304. Tomoda, H., Hirano, T., Saito, S., Mutai, T. et Araki, K., "Substituent effects on fluorescent properties of imidazo[1,2-*a*]pyridine-based compounds". *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1999**, *72*, 1327-34.
305. Ikemoto, T. et Wakimasu, M., "Reactions with N-chlorosuccinimide of various 5-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives with an electron-withdrawing group substituted at the 3-position". *Heterocycles*, **2001**, *55*, 99-108.
306. Galons, H., Bergerat, I., Combet Farnoux, C. et Miocque, M., "Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines from 1-(2-alkynyl)-2-(aminomethyl)imidazoles". *Synthesis*, **1982**, 1103-5.
307. Knoelker, H.J., Boese, R. et Hitzemann, R., "Imidazole derivatives. III. Regioselective synthesis, structure, and fluorescence properties of highly substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines and pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles". *Chem. Ber.*, **1990**, *123*, 327-39.
308. Groziak, M.P., Wilson, S.R., Clauson, G.L. et Leonard, N.J., "Fluorescent heterocyclic systems: syntheses, structures, and physicochemical properties of dipyrido-substituted 1,3,4,6-tetraazapentalenes". *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 8002-6.
309. Spitzer, W.A., Victor, F., Pollock, G.D. et Hayes, J.S., "Imidazo[1,2-*a*]pyrimidines and imidazo[1,2-*a*]pyrazines : the role of nitrogen position in inotropic activity". *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1590-5.
310. Bel, S.C. et Caldwell, W.T., "The synthesis and reactions of some imidazo[1,2-*a*]pyrimidines". *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 1469-71.
311. Yadav, J.S., Reddy, B.V.S., Sathaiyah, K. et Vishnumurthy, P., "First example of functionalization of activated quinolines by indoles using CeCl₃·7H₂O". *Synlett*, **2005**, 2811-3.
312. Bartoli, G., Bartolacci, M., Bosco, M., Foglia, G., Giuliani, A., Marcantoni, E., Sambri, L. et Torregiani, E., "The Michael addition of indoles to α,β-unsaturated ketones catalyzed by CeCl₃·7H₂O-NaI combination supported on silica gel". *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4594-7.
313. Bartoli, G., Bosco, M., Giuli, S., Giuliani, A., Lucarelli, L., Marcantoni, E., Sambri, L. et Torregiani, E., "Efficient preparation of 2-indolyl-1-nitroalkane derivatives employing nitroalkenes as versatile Michael acceptors: new practical linear approach to alkyl 9H-β-carboline-4-carboxylate". *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1941-4.
314. Bunnage, M.E., Ganesh, T., Masesane, I.B., Orton, D. et Steel, P.G., "Asymmetric synthesis of the putative structure of (-)-oryzoxymycin". *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 239-42.
315. Pritchard Robin, G., Stoodley Richard, J. et Yuen, W.-H., "Studies related to carba-pyranoses: synthesis of acetylated derivatives of 4-amino-2,4-dideoxy-3-O-(β-D-glucopyranosyl)-β-L-(and β-D-) altrocarba-pyranose from a D-glucose template". *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 162-71.
316. Uno, M., Seto, K., Ueda, W., Masuda, M. et Takahashi, S., "A convenient synthesis of alkyl arylcyanoacetates by palladium-catalyzed aromatic substitution". *Synthesis*, **1985**, 506-8.
317. Yip, S.F., Cheung, H.Y., Zhou, Z. et Kwong, F.Y., "Room-temperature copper-catalyzed α-arylation of malonates". *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3469-72.
318. Almirante, L., Mugnaini, A., Rugarli, P., Gamba, A., Zefelippo, E., De Toma, N. et Murmann, W., "Derivatives of imidazole. III. Synthesis and pharmacological activities of nitriles, amides, and carboxylic acid derivatives of imidazo[1,2-*a*]pyridine". *J. Med. Chem.*, **1969**, *12*, 122-6.
319. Kaminski, J.J., Hilbert, J.M., Pramanik, B.N., Solomon, D.M., Conn, D.J., Rizvi, R.K., Elliott, A.J., Guzik, H., Lovey, R.G. et et al., "Antiulcer agents. 2. Gastric antisecretory, cytoprotective, and metabolic properties of substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines and analogs". *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 2031-46.
320. Fuchs, K., Romig, M., Mendla, K., Briem, H. et Fechteler, K., "Preparation of novel imidazopyridines as β-amyloid formation inhibitors". *WO2002014313*, **2002**, 36 pp
321. Kaminski, J.J., Puchalski, C., Solomon, D.M., Rizvi, R.K., Conn, D.J., Elliott, A.J., Lovey, R.G., Guzik, H., Chiu, P.J.S. et et al., "Antiulcer agents. 4. Conformational considerations and the antiulcer activity of substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines and related analogs". *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 1686-700.

322. Rajagopal, S., Brooks, M.E., Nguyen, T.-M. et Novak, M., "Synthesis and characterization of the aqueous solution chemistry of the food-derived carcinogen model N-acetoxy-N-(1-methyl-5H-pyrido[4,5-*b*]indol-3-yl)acetamide and its N-pivaloyloxy analogue". *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8003-10.
323. Kawase, M., Sinhababu, A.K., McGhee, E.M., Milby, T. et Borchardt, R.T., "Synthesis and biological evaluation of 4-fluoro-, 7-fluoro-, and 4,7-difluoro-5,6-dihydroxytryptamines". *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 2204-11.
324. Sinhababu, A.K. et Borchardt, R.T., "Mechanism and products of autoxidation of 5,7-dihydroxytryptamine". *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7618-27.
325. Leon, P., Garbay-Jaureguiberry, C., Barsi, M.C., Le Pecq, J.B. et Roques, B.P., "Modulation of the antitumor activity by methyl substitutions in the series of 7H-pyridocarbazole monomers and dimers". *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 2074-80.
326. Drost, K.J. et Cava, M.P., "A photochemically based synthesis of the benzannelated analog of the CC-1065 A-unit". *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2240-4.
327. Badman, G.T. et Reese, C.B., "Reactions between methiodides of nucleoside Mannich bases and carbon nucleophiles". *J. Chem. Soc. Commun.*, **1987**, 1732-17344.
328. Miyashita, A., Suzuki, Y., Okumura, Y. et Higashino, T., "Synthesis of ketones by retro-benzoin condensation catalyzed by potassium cyanide". *Chem. Pharm. Bull.*, **1996**, *44*, 252-4.
329. Miyashita, A., Suzuki, Y., Okumura, Y., Iwamoto, K.-I. et Higashino, T., "Carbon-carbon bond cleavage of α -substituted benzoin by retro-benzoin condensation; a new method of synthesizing ketones". *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, *46*, 6-11.
330. Lachman, A., "The equilibrium between benzaldehyde and benzoin". *J. Am. Chem. Soc.*, **1924**, *46*, 708-23.
331. Schowen, R.L., Kuebrich, J.P., Wang, M.-S. et Lupes, M.E., "Mechanism of the benzoin condensation". *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1214-20.
332. Stetter, H. et Schreckenberger, M., "Ketones". *US 4,014,889*, **1977**, 10 pp
333. Meltzer, P.C., Butler, D., Deschamps, J.R. et Madras, B.K., "1-(4-Methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-one (pyrovalerone) analogues: A promising class of monoamine uptake inhibitors". *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 1420-32.
334. Durman, J., Grayson, J.I., Hunt, P.G. et Warren, S., "Synthesis of α -phenylthio enones and esters of α -(phenylthio)alkenoic acids". *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1986**, 1939-45.
335. Laufer, S.A., Augustin, J., Dannhardt, G. et Kiefer, W., "(6,7-Diaryldihydropyrrolizin-5-yl)acetic acids, a novel class of potent dual inhibitors of both cyclooxygenase and 5-lipoxygenase". *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 1894-7.
336. Trapani, G., Franco, M., Latrofa, A., Ricciardi, L., Carotti, A., Serra, M., Sanna, E., Biggio, G. et Liso, G., "Novel 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives as potent and selective ligands for peripheral benzodiazepine receptors: synthesis, binding affinity, and in vivo studies". *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 3934-41.
337. Trapani, G., Laquintana, V., Latrofa, A., Ma, J., Reed, K., Serra, M., Biggio, G., Liso, G. et Gallo, J.M., "Peripheral benzodiazepine receptor ligand-melphalan conjugates for potential selective drug delivery to brain tumors". *Bioconjugate Chem.*, **2003**, *14*, 830-9.
338. Lombardino, J.G., "Preparation and new reactions of imidazo[1,2-*a*]pyridines". *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 2403-7.
339. Sacchi, A., Laneri, S., Arena, F., Abignente, E., Gallitelli, M., D'amico, M., Filippelli, W. et Rossi, F., "Research on heterocyclic compounds, XLI. 2-Phenylimidazo[1,2-*b*]pyridazine-3-acetic derivatives: synthesis and anti-inflammatory activity". *Eur. J. Med. Chem.*, **1999**, *34*, 1003-8.
340. Engler, T.A., Henry, J.R., Malhotra, S., Cunningham, B., Furness, K., Brozinick, J., Burkholder, T.P., Clay, M.P., Clayton, J., Diefenbacher, C., Hawkins, E., Iversen, P.W., Li, Y., Lindstrom, T.D., Marquart, A.L., McLean, J., Mendel, D., Misener, E., Briere, D., O'Toole, J.C., Porter, W.J., Queener, S., Reel, J.K., Owens, R.A., Brier, R.A., Eessalu, T.E., Wagner, J.R., Campbell, R.M. et Vaughn, R., "Substituted 3-Imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl- 4-(1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino- [6,7,1-*h*]indol-7-yl)pyrrole-2,5-

- diones as Highly Selective and Potent Inhibitors of Glycogen Synthase Kinase-3". *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 3934-7.
341. Nishide, K., Yamamura, M., Yamazaki, M., Kobori, T., Tunemoto, D., Kondo, K. et Sato, K., "A new synthesis of 3-chloro-2-(thiazol-4-yl)propenoic acid and its application to cephalosporins". *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 2346-53.
342. Secor, H.V. et Sanders, E.B., "Synthesis of gamma-amino alcohols". *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2539-41.
343. Pinna, G.A., Loriga, G., Murineddu, G., Grella, G., Mura, M., Vargiu, L., Murgioni, C. et La Colla, P., "Synthesis and anti-HIV-1 activity of new delavirdine analogues carrying arylpyrrole moieties". *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, *49*, 1406-11.
344. Dien, C.-K. et Lutz, R.E., "Stereoisomeric unsaturated triarylethylenes. Reductive furanization and cis-addition furanization". *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 1492-509.
345. Shindo, M., Matsumoto, K., Sato, Y. et Shishido, K., "The first tandem [2 + 2] cycloaddition-Michael reaction using ynolates: facile construction of substituted carbocycles". *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2029-31.
346. Seela, F. et Luepke, U., "Mannich reaction at 2-amino-3,7-dihydropyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-one, the chromophore of the ribonucleoside "Q". *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 1462-9.
347. Oba, M., Tanaka, M., Takano, Y. et Suemune, H., "Concise synthetic strategy toward cyclic [alpha],[alpha]-disubstituted [alpha]-amino acids bearing a [delta]-nitrogen atom: chiral 1-substituted 4-aminopiperidine-4-carboxylic acids". *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 593-8.
348. Aiessa, C., "Improved Julia-Kocienski conditions for the methylenation of aldehydes and ketones". *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 360-3.
349. Moubarik, S.C.-B., Menager, S. et Lafont, O., "Competition between the b-hydroxylation of a primary and a tertiary carbon atom in rats". *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 97-105.
350. Barclay, G.L., Quiclet-Sire, B., Sanchez-Jimenez, G. et Zard, S.Z., "Model studies toward the synthesis of kirkine". *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 823-35.
351. Kalinin, A.V., Chauder, B.A., Rakhit, S. et Snieckus, V., "seco-C/D Ring analogues of ergot alkaloids. Synthesis via intramolecular Heck and ring-closing metathesis reactions". *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3519-21.
352. Haces, A., Breitman, T.R. et Driscoll, J.S., "Chemical differentiating agents. Differentiation of HL-60 cells by hexamethylenebis[acetamide]analogs". *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 405-9.
353. Gassman, P.G. et Drewes, H.R., "The ortho functionalization of aromatic amines. Benzoylation, formylation, and vinylation of anilines". *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7600-10.
354. Whitten, J.P., McCarthy, J.R. et Whalon, M.R., "Facile synthesis of the four 3-aminocyclopentane-1,2-diol stereoisomers". *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4399-402.
355. Crestey, F., Collot, V., Stiebing, S. et Rault, S., "Synthesis of new dehydro 2-azatryptophans and derivatives via Heck cross-coupling reactions of 3-iodoindazoles with methyl 2-(acetylamino)acrylate". *Synthesis*, **2006**, 3506-14.
356. Shchekotikhin, A.E., Dezhenkova, L.G., Susova, O.Y., Glazunova, V.A., Luzikov, Y.N., Sinkevich, Y.B., Buyanov, V.N., Shtil, A.A. et Preobrazhenskaya, M.N., "Naphthoindole-based analogues of tryptophan and tryptamine: Synthesis and cytotoxic properties". *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 2651-9.
357. Redman, J.E. et Ghadiri, M.R., "Synthesis of photoactive p-azidotetrafluorophenylalanine containing peptide by solid-phase Fmoc methodology". *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4467-9.
358. Shapiro, D., Segal, H. et Flowers, H.M., "A facile synthesis of dihydrosphingosine". *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2170-1.
359. Mukaiyama, T., Tsuzuki, R. et Kato, J., "A stereoselective synthesis of methyl D-glucosaminatate via tin(II) enediolate formed from furyl glyoxal". *Chem. Lett.*, **1985**, 837-40.
360. Sallay, I., Dutka, F. et Fodor, G., "Sphingosin and sphingolipides. XI. Simple preparation of the DL-erythro-2-amino-1,3-octadecanediols". *Helv. Chim. Acta*, **1954**, *37*, 778-85.
361. You, J.-S., Yu, X.-Q., Su, X.-Y., Wang, T., Xiang, Q.-X., Yang, M. et Xie, R.-G., "Hydrolytic metalloenzyme models. Enantioselective hydrolysis of long chain a-amino acid esters by chiral metallomicelles composed of lipophilic L-histidinol". *J. Mol. Cat. A*, **2003**, *202*, 17-22.

**Synthèse de ligands du récepteur de l'Urotensine II et des récepteurs de la Mélatonine.
Composés à noyau pyrido[2,3-*d*]pyrimidine ou imidazo[1,2-*a*]pyridine.**

L'Urotensine II est un peptide vasoactif que l'on retrouve chez toutes les espèces étudiées. Elle présente une partie *N*-terminale linéaire variable selon l'espèce et une partie *C*-terminale hexocyclique constante et responsable de l'activité. Parmi les ligands développés, le Palosuran, un inhibiteur sélectif du récepteur de l'Urotensine II, présente un intérêt dans le traitement de l'insuffisance rénale du patient diabétique voire dans certaines pathologies ischémiques. Dans la première partie de ce travail de thèse, une série de composés à noyau pyrido[2,3-*d*]pyrimidine a été développée, tout d'abord, par analogie aux structures brevetées par Takeda puis sur le modèle du Palosuran.

La Mélatonine est une hormone à noyau indolique produite pendant la nuit par la glande pinéale et qui présente de nombreuses propriétés dont la plus importante est la synchronisation de l'horloge biologique avec le cycle jour-nuit. L'Agomélatine, analogue mélatoninergique à noyau naphthalénique développé par les Laboratoires Servier pour le traitement de la dépression, est un agoniste des récepteurs MT₁ et MT₂ et un antagoniste du récepteur 5HT_{2c}. C'est sur ce modèle, qu'ont été développés des ligands à noyau pyrido[2,3-*d*]pyrimidine par substitution des sommets 2, 4 et 6, soit par alkylation, soit par couplages palladiés. La ramification de la chaîne latérale de l'Agomélatine ayant conduit à des composés actifs, il a été envisagé la synthèse d'analogues possédant la même chaîne en série pyrido[2,3-*d*]pyrimidine d'une part puis imidazo[1,2-*a*]pyridine d'autre part.

Mots clés : Urotensine II, Palosuran, pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, Mélatonine, Agomélatine, imidazo[1,2-*a*]pyridine, alkylation, couplages palladiés

**Synthesis of ligands of Urotensin II receptor and Melatonin receptors.
Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinic or imidazo[1,2-*a*]pyridinic compounds.**

Urotensin II, is a vasoactive peptide found in all studied species. It presents a species-variable *N*-ending linear part and a constant hexocyclic *C*-ending part which is responsible for the activity. Among the developed ligands, Palosuran, a selective inhibitor of Urotensin II receptor, is interesting in the treatment of renal disorder in diabetic subjects or in some ischemic diseases. In the first part of this work, a succession of pyrido[2,3-*d*]pyrimidinic compounds has been developed, like those patented by Takeda and also based on the model of Palosuran.

Melatonin is an indolic hormone produced during the night by the pineal gland and presenting many properties, the most important of which is the synchronization of the biological clock with the day and night cycle. Agomelatin, a naphthalenic melatonergic analogue, developed by Laboratoires Servier for the treatment of depression, is an agonist of the MT₁ and MT₂ receptors and an antagonist of the 5HT_{2c} receptor. On the basis of this model that pyrido[2,3-*d*]pyrimidine ligands have been developed by substituting the 2, 4 and 6 positions, either by alkylation or by palladium-assisted cross-coupling reaction. Given lateral-chain ramification of Agomelatin, which gave rise to active compounds, this led to the synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine and imidazo[1,2-*a*]pyridine analogues bearing the same lateral chain.

Key words : Urotensin II, Palosuran, pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, Mélatonin, Agomélatin, imidazo[1,2-*a*]pyridine, alkylation, palladium-assisted cross-coupling reaction

